

ZOOLOGISCH-SYSTEMATISCHE
UNTERSUCHUNGEN ÜBER
VORKOMMEN UND VERTEILUNG
PRÄFORMIERTER NATÜRLICHER
ANTIKÖRPER (PNAK) IN SÄUGETIEREN

FRANZ SCHEDER

—
1977
—

AUS DEM INSTITUT FÜR CHIRURGISCHE FORSCHUNG
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel)
AN DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Direktor: Prof. Dr. G. Heberer)

ZOOLOGISCH - SYSTEMATISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER VORKOMMEN
UND VERTEILUNG PRÄFORMIERTER NATÜRLICHER ANTIKÖRPER (PNAK)
IN SÄUGETIEREN



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz Scheder
aus
Nürnberg

München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der Universität München

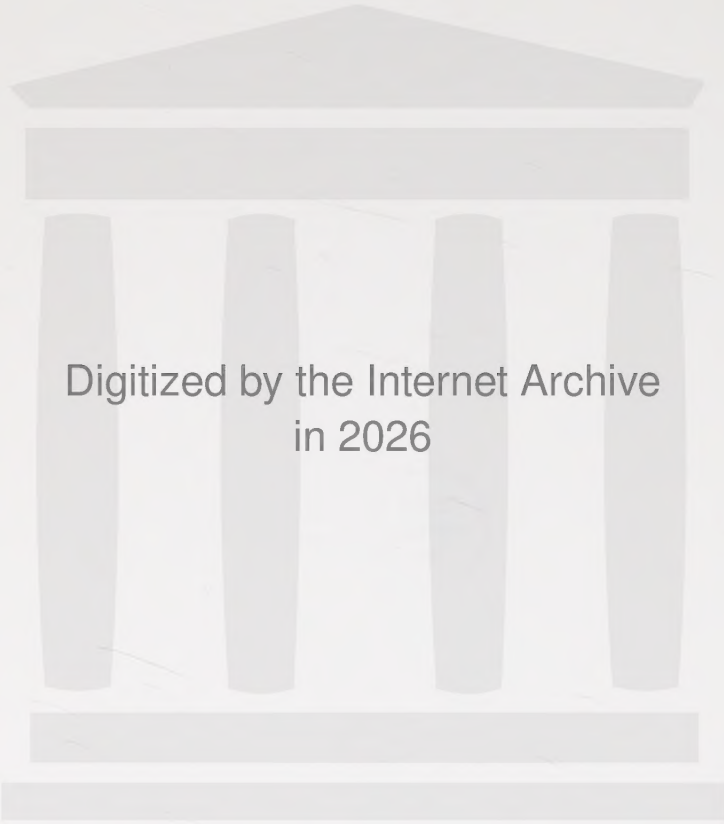
Berichterstatter: Prof. Dr. W. Brendel

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. August 1977



Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555616_0019

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	6
1. <u>Einleitung</u>	
1.1. <u>Definition</u>	7
1.2. <u>Geschichtlicher Überblick</u>	
1. Hämolyse und Hämagglutinine	7
2. Bakteriolyse und -agglutinine	8
3. PNAK als Fehlerquellen bei serologischen Testverfahren	8
4. PNAK und immunologische Grundlagenforschung	10
5. PNAK und Evolutionsforschung	10
1.3. <u>Fragestellung</u>	12
1.4. <u>Zoologische Übersicht</u>	13
2. <u>Material und Methodik</u>	
2.1. <u>Material</u>	16
1. Zellen	
2. Organe	
3. Serum	
2.2. <u>Methodik</u>	
1. Hämagglutination	17
2. Leukozytenagglutination	18
3. Lymphozytotoxischer Test	18
4. Komplementbindungsreaktion	19
5. Absorptionsversuche	19
3. <u>Ergebnisse</u>	
3.1. <u>Titrationen</u>	
1. Hämagglutination	20
2. Leukozytenagglutination	21
3. Lymphozytotoxischer Test	21
4. Komplementbindungsreaktion	33
5. Absorptionsversuche	33

3.2. Allgemeine Auswertung

1. Einfluß des Alters auf die Titerhöhe	39
2. Einfluß variabler Faktoren auf die Titerhöhe	
1. Domestikation und Zucht	43
2. Geschlecht	44
3. Biologischer Rhythmus	45
4. Krankheit	46
3. Einfluß der Blutgruppenzugehörigkeit auf die Titerhöhe	
1. Blutgruppe A	47
2. Blutgruppe B	50
3. Blutgruppe 0	50
4. andere Gruppenmerkmale	51
4. Einfluß konstanter Faktoren auf die Titerhöhe	
1. bei einzelnen Individuen einer Spezies	54
2. bei allen Individuen einer Spezies oder Tiergruppe	55
3. Einfluß der Agglutinabilität auf die Titerhöhe	56
5. Einfluß der verschiedenen Testverfahren auf die Titerhöhe	56

3.3. Spezielle Auswertung

(im Hinblick auf die zoologische Verwandtschaft)

1. Abhängigkeit der Titerhöhe vom Verwandtschaftsgrad innerhalb einer Ordnung	60
2. Verhalten des Durchschnittstiters der PNAK außerhalb einer Ordnung	61
3. Parallelverhalten von Seren in der Agglutination bei enger zoologischer Verwandtschaft	69
4. Parallelverhalten bei der Agglutination roter Blutkörperchen als Zeichen einer engen zoologischen Verwandtschaft	72
5. Beziehungen zwischen der zoologischen Entfernung und dem Ausmaß des Parallelverhaltens von Antigenen in der Agglutination	82

	<u>Seite</u>
4. <u>Diskussion</u>	
4.1. <u>Bemerkungen zur Methodik</u>	100
1. Hämagglutination	101
2. Leukozytenagglutination	102
3. Lymphozytotoxischer Test	102
4. Komplementbindungsreaktion	103
5. Beurteilung der verschiedenen Testverfahren	104
4.2. <u>Beeinflussung der Titer durch variable Eigenschaften des Materials</u>	
1. Einfluß des Alters auf die Titerhöhe	105
2. Einfluß variabler Faktoren auf die Titerhöhe	
1. Domestikation, Zivilisation	107
2. Geschlecht	107
3. Biologischer Rhythmus	108
4. Krankheit	109
5. Physikalische Faktoren (Höhenlage, Klima, Strahlung)	110
3. Einfluß der Blutgruppenzugehörigkeit auf die Titerhöhe	
1. Blutgruppe A	111
2. Blutgruppe B	112
3. Blutgruppe O (H)	112
4. andere menschliche Blutgruppen	113
5. tierische Blutgruppen	114
6. Antigene des Verdauungstraktes	115
4. Einfluß genetischer Faktoren auf die Titerhöhe der PNAK	
1. Antikörperbildung bei einzelnen Individuen	116
2. bei allen Individuen einer Spezies	117
3. Einfluß der Agglutinabilität auf die Titerhöhe	118
5. Einfluß der verschiedenen Testverfahren auf die Titerhöhe	119

	<u>Seite</u>
4.3. <u>PNAK und zoologische Systematik</u>	
1. Zunahme der Titer mit zunehmender zoologischer Entfernung	121
2. Parallelverhalten von Antikörpertitern bei enger zoologischer Verwandtschaft der verglichenen Seren	122
3. Parallelverhalten von Erythrozyten als Zeichen der engen zoologischen Verwandtschaft	123
4. Abnahme des Parallelverhaltens von Antigenen mit zunehmender zoologischer Entfernung	125
4.4. <u>Vorkommen von präformierten natürlichen Antikörpern gegen</u>	126
1. Zellen und Organe	127
2. Tumorzellen	127
3. Abbauprodukte des Organismus und Immunoglobulin	129
4. Bakterien	129
5. Pilze	131
6. tierische Parasiten	131
7. Nahrungsbestandteile	131
8. Viren und Bakteriophagen	132
9. synthetische Antigene	132
10. körpereigenes Antigenmaterial	132
4.5. <u>Eigenschaften der PNAK</u>	
1. Affinität	133
2. Thermisch bedingter Aktivitätsverlust	134
3. Immunoglobulinklasse der PNAK	134
4. Spezifität der PNAK	135
5. Unterschied zwischen PNAK und Immunantikörpern	140
4.6. <u>Bildung der PNAK</u>	
1. Stimulation durch das Antigen selbst	141
2. Stimulation durch körpereigenes Material	143
3. Durch kreuzreagierende Antigene induzierte PNAK	143
4. Antigen-induzierte Immunglobuline mit fremder oder unbekannter Antikörperaktivität	153
5. Spontane, antigen-unabhängige Bildung von PNAK	154

	<u>Seite</u>
4.7. <u>Biologische Bedeutung der PNAK</u>	
1. Phylogenetische Vorstufen und ihre Funktionen	156
2. Abwehrfunktion der PNAK (Phagozytose, Tumorentstehung)	157
3. Transportfunktion der PNAK	159
4. Regelungsfunktion der PNAK bei der Immunreaktion	160
5. Die Rolle der PNAK bei der Antikörperentstehung	161
4.8. <u>Medizinische Bedeutung der PNAK</u>	
1. Resistenz	162
2. PNAK und Transplantation	
1. Hinweise auf eine Beteiligung der PNAK bei der Transplantatabstoßung	163
2. Art der beteiligten Antigene und Antikörper	165
3. Art der Spender-Empfänger-Kombination	166
4. Mechanismus der Antikörperwirkung bei der Abstoßung	167
5. Xenotransplantation beim Menschen	167
6. Beurteilung der Erfolgsaussichten zukünftiger Xenotransplantationen	168
5. <u>Zusammenfassung</u>	170
6. <u>Literatur</u>	172
7. <u>Danksagung</u>	207
8. <u>Lebenslauf</u>	208

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

=====

a	antikomplementär	Lö	Löwe
AG	Antigen	Mau	Maultierhirsch
AK	Antikörper	Me	Mensch
Alt	Altai-Maral-Hirsch	Mee	Meerschweinchen
Alp	Alpensteinbock	Nub	Nubischer Steinbock
Au	Auerochs	Ora	Orang-Utan
Bar	Barasinghahirsch	Pf	Pferd
C	Komplement	PNAK	Präformierte natürliche AK
Chi	Chinchilla	Prz	Przewalskipferd
Di	Dingo	Rat	Ratte
Dro	Dromedar	Rhe	Rhesusaffe
Ele	Elenantilope	Ri	Rind
Flu	Flußpferd	Rie	Riesenesel
Fre	Frettchen	Sam	Sambarhirsch
Fu	Fuchs	Schi	Schimpanse
g	grau	Schw	Schwein
Gor	Gorilla (Bessy, Porgy)	Sib	Sibirischer Steinbock
Gro	Großkatzen	Spa	spanische Juan-Fernandez- Ziege
Grü	grüne Meerkatze	Stb	Steinböcke
Gua	Guanako	Ste	ungarisches Steppenrind
h	hämolytisch	T	Test
HAGGL	Hämagglutination	Tar	Tarpan
Ham	Hamster	Tig	Tiger
Hu	Hund	w	weiß
Ig	Immunglobulin	Wap	Wapitihirsch
Kän	Känguruh	Wat	Watussirind
Kan	Kaninchen	Wo	Wolf
Kat	Katze	Ze	südafrikanisches Berg- zebra
KBR	Komplementbindungsreaktion	Zi	Ziege
Kre	Kreishornschaft	Zwe	Zwergesel
LAGGL	Leukozytenagglutination		
LCT	Lymphozytotoxischer Test		

1. Einleitung

1.1. Definition

Unter präformierten natürlichen Antikörpern (PNAK) versteht man Immunglobuline mit Antikörperaktivität, die im Serum normaler, unbehandelter Tiere angetroffen werden. Im Gegensatz zu anderen präformierten Antikörpern, deren Existenz auf eine zurückliegende Impfung, Krankheit, Bluttransfusion (30), Schwangerschaft (175) oder Gewebetransplantationen zurückgeführt werden kann, ist der Antigenstimulus, der, falls überhaupt erforderlich, zur Bildung der präformierten natürlichen Antikörper führt, unbekannt oder zumindest nicht eindeutig zu bestimmen (12, 158).

1.2. Geschichtlicher Überblick

1.2.1. Hämolysine und Hämagglutinine

Die Untersuchung dieser von uns benannten PNAK war eines der großen Arbeitsgebiete der Grundlagenforschung bis zum Anfang dieses Jahrhunderts. Erstmals führte Panum (272) 1863 Mißerfolge bei xenogener Bluttransfusion auf die Fremdartigkeit des Blutes vor allem bei Kombinationen verschiedener Tierfamilien oder -ordnungen zurück.

Im Jahre 1875 bestätigte Landois dann experimentell die bereits in der Frühzeit der Transfusionsforschung 1668 von Lamy, 1821 von Prevost und Dumas und 1838 von Bischoff geäußerte Meinung, daß es wegen der "Verschiedenheit" der Tierarten schwierig sein würde, Tierblut auf andere Arten zu übertragen (189). Er fand, daß mit zunehmender phylogenetischer Entfernung im

Spender-Empfänger-System die Erfolgsaussichten dieser "Transplantation" sanken und brachte diese Erscheinung mit der von ihm in vitro beobachteten "Auflösung" und "Zusammenballung" der roten Blutkörperchen durch das artfremde Serum in Verbindung.

Die Untersuchungen über Antikörper gegen Erythrozyten wurden von Bordet (33), Malkoff (219) und Rissling (297) weitergeführt und fanden in den Arbeiten Landsteiners (190, 191), der auch das klassische Beispiel für PNAK, nämlich die Isoagglutinine des Menschen, entdeckte, ihren vorläufigen Abschluß.

1.2.2. Bakteriolyse und -agglutinine

Diese zweite wichtige Gruppe der natürlichen Antikörper war Gegenstand der Arbeiten von Bordet (32), Ballner (19), Rissling (297) und vielen anderen. Von Ballner wurde erstmals darauf hingewiesen, daß bei der Auswertung der Gruber-Widal-Reaktion die Anwesenheit von PNAK, die falsch positive Ergebnisse verursachen können, berücksichtigt werden muß.

1.2.3. PNAK als Fehlerquellen bei serologischen Testverfahren

PNAK erschweren nicht nur wichtige therapeutische Maßnahmen wie Bluttransfusion und Organtransplantation oder machen sie sogar unmöglich, sondern müssen auch in der Serodiagnostik und in der experimentellen Forschung als Fehlerquellen in Betracht gezogen werden. Eine Reihe von Arbeiten über PNAK gegen Mikroorganismen (Kapitel 4.4.4.) sowie gegen Erythrozyten fremder Tierarten (Kapitel 4.4.1.) liegt vor.

Solche "Artagglutinine" erschweren die Blutgruppenuntersuchungen bei Tieren und müssen, um monospezifische Reagenzien zur Verfügung zu haben, durch Absorption ebenso entfernt werden wie die gegen den Menschen gerichteten Antikörper, die sich neben den erwünschten Immunantikörpern in "Heilseren" tierischer Herkunft finden.

Komplementbindende PNAK machen die Verwendung vieler Seren, zum Beispiel von erwachsenen Rindern (146) und einigen Kaninchen (135), als Komplementquelle unmöglich. Ähnlich ist für Nährmedien bei Zellkulturen nur fötales Serum zu verwenden, das keine oder nur wenige präformierte cytotoxische Antikörper enthält.

Die Serodiagnostik muß berücksichtigen, daß durch PNAK falsch positive Resultate bei der Trypsin-Coombs-Reaktion (151), der Wassermann-Reaktion (207), bei der Testung auf Antikörper gegen Tuberkelbakterien (20) und Rickettsien (100) und ähnlichen Untersuchungen vorgetäuscht werden können.

Erythrozyten der Tierarten, gegen die von vorneherein hohe Antikörpertiter bestehen, können keine Verwendung als Testzellen finden (263): um nämlich Titerveränderungen während des Verlaufes mancher Krankheiten klar bestimmen zu können, muß man Zellen einsetzen, gegen die im Normalserum relativ wenige bzw. keine PNAK vorliegen (143), z.B. Schafzellen. PNAK-bildende Zellen müssen auch als "background" beim plaque-forming-test (418) beachtet werden.

Es ist somit nicht verwunderlich, daß lange Zeit fast ausschließlich Antikörper gegen Bakterien, Blutgruppenantikörper und Artagglutinine - hauptsächlich gegen Schaf, Kaninchen, Maus und Ratte als die wichtigsten Laboratoriumstiere - erforscht wurden (z.B. 319, vgl. auch Literatur zu Kapitel 4.4.1.).

1.2.4. PNAK und immunologische Grundlagenforschung

Die PNAK waren lange wegen ihrer störenden Eigenschaften von vielen als notwendiges Übel, sogar als ein "Kuriosum" (234) betrachtet worden, das eingehenderes theoretisches Interesse nicht verdiene. In den letzten zwei bis drei Jahrzehnten jedoch widmete sich auch die Grundlagenforschung wieder eingehender den PNAK (Vgl. folgende Arbeiten: 11, 38, 97, 234, 357, 419). Mit dem Problem ihrer Entstehung befaßten sich vor allem die Arbeiten Springers.

Eine grundlegende Bedeutung in der Entstehung der Immunität wurde den PNAK von verschiedenen Forschern beigemessen (88, 154, 333).

1.2.5. PNAK und Evolutionsforschung

Bereits Landois hatte auf Beziehungen zur Stammesgeschichte der Tiere hingewiesen. Versuche von Bürgi (45) und Fine und Eyquem (97), Tierarten nach ihrem Gehalt an PNAK einzuordnen, führten allerdings zu keinem überzeugenden Ergebnis, vor allem im Vergleich mit den für die Evolutionsforschung bedeutsamen Resultaten, die Uhlenhuth (392) und Nuttall (193) mit Immunseren erzielten (vgl. auch 328). Diese Autoren stellten in umfangreichen Studien fest, daß z.B. Immunseren gegen Schaf-Protein auch mit Antigen von Ziege, Rind, Schwein und anderen Spezies reagieren, und zwar in einem mit zunehmender zoologischer Entfernung schwächer werdenden Ausmaß. Diese Gesetzmäßigkeit gilt bei allen Tiergruppen, z.B. bei Primaten und bei Nagern.

Neuere Versuche ließen einen Zusammenhang zwischen PNAK und der Stammesentwicklung der Tiere vermuten (Abb. 1). So ergab sich der Anstoß zu den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit.

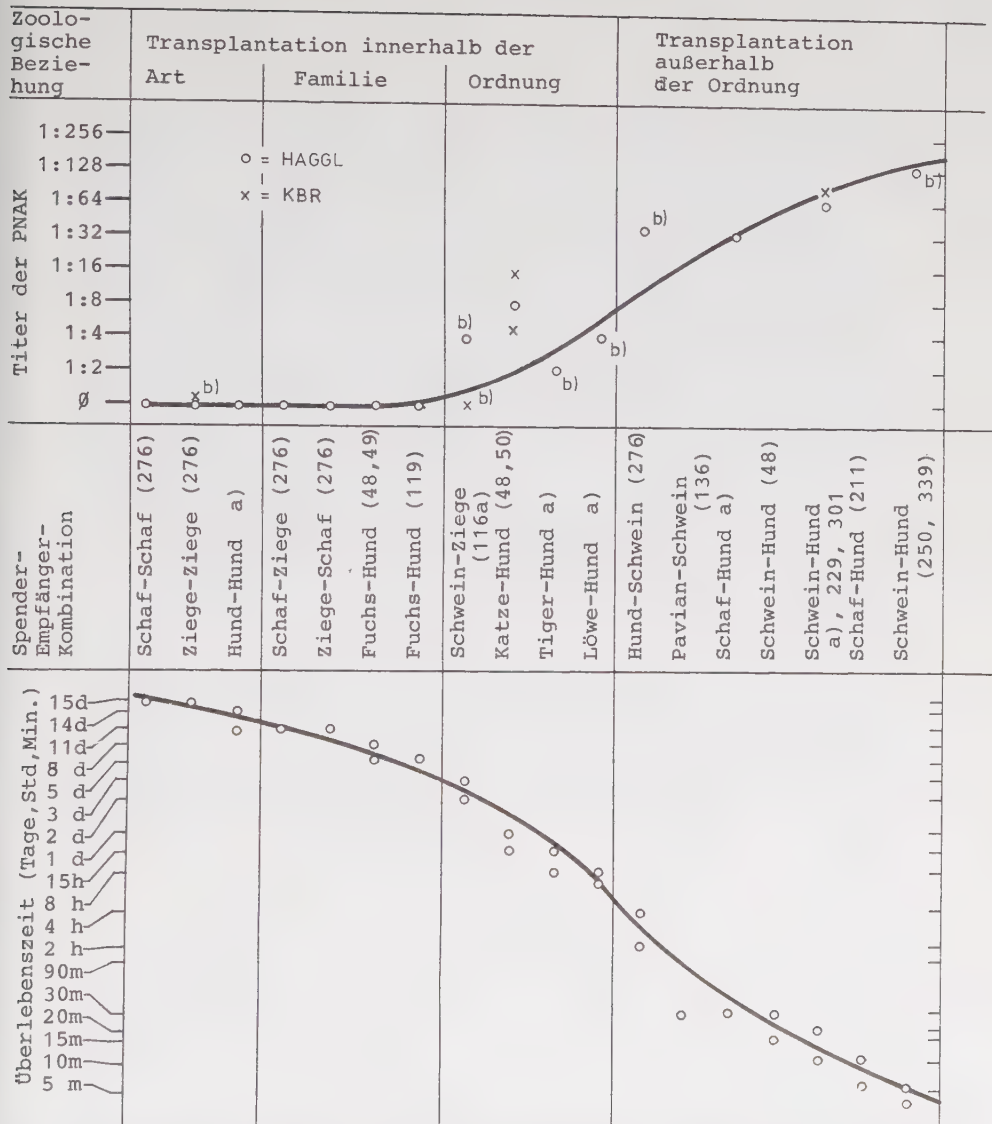


Abb.1: Bisher verwendete Spezieskombinationen bei experimentellen Organtransplantationen (Abszisse, Literatur in Klammern) wurden nach der zoologischen Entfernung angeordnet (innerhalb der Spezies, der Familie, der Ordnung, außerhalb der Ordnung). Unten sind die Überlebenszeiten der transplantierten Organe angegeben. Oben sind die Titer der PNAK in den Empfängerseren aufgeführt. Die Überlebenszeit nimmt mit ansteigender Titerhöhe ab. Beide Parameter verändern sich in Abhängigkeit von der zoologischen Systematik.

a) Hammer, mündliche Mitteilung,
 b) Titerwerte aus Tabelle 2 und 5 dieser Arbeit.

1.3. Fragestellung

In ersten systematischen Versuchen zur xenogenen Transplantation von Organen wurde der Hund als genereller Empfänger eingesetzt. Es zeigte sich eine umgekehrte Beziehung zwischen der Titerhöhe der PNAK und der Überlebenszeit von Fremdtransplantaten (vgl. auch 152). Aus Abbildung 1 ist ersichtlich, daß mit zunehmender zoologischer Entfernung im Empfänger-Spender-System die Höhe der PNAK steigt, die Transplantatfunktionszeit dagegen sinkt. Die Ergebnisse unterstützen außerdem die Vermutung, daß auch PNAK ursächlich an der Zerstörung der fremden Organe beteiligt sind, wie es bereits für andere präformierte Antikörper, die z.B. nach Schwangerschaft oder nach Bluttransfusion gebildet werden, gesichert scheint.

Tiere stellen, solange keine Möglichkeit zur Eliminierung dieser natürlichen Antikörper besteht, Organspender für die Transplantation beim Menschen nur dar, wenn gegen das tierische Gewebe keine PNAK seitens des Menschen vorliegen, die zu einem sofortigen Scheitern der Transplantation führen würden.

Die Klärung der Frage, ob es überhaupt möglich erscheint, durch gezielte systematische Untersuchungen einen "Idealorganspender" für den Menschen im Tierreich zu finden, gegen den keine PNAK vorliegen, war ein Ziel der vorliegenden Arbeit. Dazu war es notwendig, Art und Häufigkeit der PNAK in einer möglichst großen und mehrere Ordnungen umfassenden Zahl von Säugetierspezies, die ja aus physiologischen Gründen allein für Transplantationen auf den Menschen in Frage kommen, festzustellen. Weiter sollte untersucht werden, ob die an systematischen xenogenen Transplantationen beim Hund gefundene Beziehung zwischen Antikörpergehalt und phylogenetischer Diskrepanz eine in der ganzen Säugetierklasse gültige Regel

darstellt. Die positive Beantwortung dieser Frage würde es dann erlauben, im voraus die Erfolgsaussichten von Xenotransplantationen im Tierversuch und in der Humanmedizin besser zu beurteilen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 86 Seren auf ihren Gehalt an PNAK überprüft. Die Seren stammten von Individuen aus 48 Spezies aus insgesamt 7 Ordnungen. 111 Tiere aus 45 Arten lieferten das Antigenmaterial. Es wurden 3000 HAGGL- und 900 LAGGL-Versuche, 3100 LCT sowie 1300 KBR und einige Absorptionsversuche durchgeführt.

In der Diskussion wird ausführlich auf eigene sowie auf Ergebnisse aus der Literatur eingegangen.

1.4. Zoologische Übersicht

In Tabelle 1 sind alle verwendeten Tierarten mit ihren gegenseitigen verwandtschaftlichen Beziehungen schematisch dargestellt. Die Zusammenfassung in Gattung, Familie, Überfamilie und Unterordnung folgt in vereinfachter Form der Einteilung bei Grzimek (Grzimeks Tierleben).

Tabelle 1: Überblick über die verwendeten Tierspezies (rechte Spalte) aus acht Ordnungen (linke Spalte) und ihre Gruppierung in Gattung, Familie, Überfamilie und Unterordnung nach den verwandtschaftlichen Beziehungen

ORDNUNG	UNTERORDNUNG	ÜBERFAMILIE	FAMILIE	GATTUNG (Unterfamilie)	ART (UNTERART)
Beuteltiere					Känguruh
Insektenfresser					Igel
Herrentiere	Affen, Teilordnung: Altweltaffen	Hundsaffen	Meerkatzen- artige	Macaca	Rhesusaffe
				Meerkatzen	grüne Meerkatze
		Menschen- artige	Menschenaffen	Pongo	Orang-Utan
				Gorilla	Gorilla
				Pan	Schimpanse
Nagetiere	Mäuse- verwandte	Menschen	Wühler		Mensch
					Hamster
		Mäuseartige	Mäuse	eigentl. Ratten	Ratte
				Mäuse i.eig.Sinn	Maus
					Siebenschläfer
Raubtiere	Landraubtiere	Bilchartige	Bilche		Chinchilla
					Meerschweinchen
		Hunde- und Katzenartige	Hundeartige		Frettchen
				Wolfsartige	Wolf, Dingo, Hund
				Echte Füchse	Rotfuchs
Hasentiere		Katzen	Katzen	Felis	Katze
				Großkatzen	Tiger
					Löwe
		Hasenartige			Kaninchen

ORDNUNG	UNTERORDNUNG	FAMILIE	GATTUNG (Unterfamilie)	ART (UNTERART)
Paarhufer	Nichtwiederkäuer	altweltl. Schweine	Wildschweine	Hauschwein
		Flußpferde	Großflußpferde	Flußpferd
	Schwielensohler	Kamele	Großkamele	Dromedar
			Lamas	Guanako
	Hirsche		Edelhirsche (Echthirsche)	Sambarhirsch
				Barasinghahirsch
				Rothirsche: Wapiti, Altai
			Trughirsche	Maultierhirsch
			Waldböcke	Elenantilope
				Auerochs
Unpaarhufer	Wiederkäuer		Rinder	Hausrind
				Steppenrind
				Watussirind
				Alpensteinbock
	Teilordnung: Stirnwapfen- träger	Hornträger	Ziegen	nubischer, sibi- rischer Steinb.
			Genar	Hausziege
			Halbziegen	Tahr
			Schafe	Kreishornschaf
	Pferdeverwandte	Equidae	Pferde	Hauschaf
				Zebra
				Esel, Riesen-, Zwergesel
				Pferd, Tarpan, Przewalskipferd

2. Material und Methodik

=====

2.1. Material

Es wurden Blutzellen und Organe von Labor- und Zootieren beiderlei Geschlechts mit sämtlichen zur Zeit der Entnahme zur Verfügung stehenden Seren getestet.

2.1.1. Zellen

Zur Herstellung der Zellsuspensionen wurde verwendet:

1. mit EDTA versetztes Blut zur Gewinnung von Leukozyten und Erythrozyten. In seltenen Fällen wurde daraus auch Plasma gewonnen; das beim Inaktivieren ausfallende Fibrin wurde vor der Verwendung des Plasmas im Versuch abzentrifugiert.
2. Heparinisiertes Blut zur Herstellung von Lymphozytensuspensionen.

2.1.2. Organe

Die Organe, fast immer Leber, selten Niere, wurden blutleer perfundiert und bis zur Bereitung der Antigenlösungen bei - 20° C aufbewahrt.

2.1.3. Serum

Aus frischem Blut wurde nach der Gerinnung durch 30-minütiges Zentrifugieren bei 4000 U/min Serum gewonnen; dieses wurde, in kleinen Portionen aufgeteilt, bei - 20° C, zum Teil auch bei - 70° C aufbewahrt.

2.2. Methodik

Um Fehlerquellen durch Beeinflussung der ablesenden Person auszuschließen, wurden alle Tests als Doppelblindversuch durchgeführt. Um weiterhin individuelle Ablesedifferenzen auszuschalten, wurden, soweit möglich, alle Versuche nach einer Testmethode von derselben Person abgelesen.

2.2.1. Hämagglutination

Die Erythrozyten wurden dreimal je 10 min bei 2500 U/min in gepufferter physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Aus dem so erhaltenen Zellsediment wurde eine 0,4 %-ige Erythrozytensuspension hergestellt.

Von jedem Serum wurden nach dreißigminütiger Inaktivierung bei 56° C geometrisch ansteigende Verdünnungsreihen mit physiologischer Kochsalzlösung angelegt, ausgehend von der Verdünnung 1:2 bis zur Verdünnung 1:512. Das Ausgangsvolumen betrug 0,1 ml; dieselbe Menge Zellsuspension wurde hinzugefügt. Nach kurzem Schütteln wurden die Reihen 90 min bei 37° C inkubiert. Das Ablesen erfolgte mikroskopisch, nachdem die Röhrchen 20 min bei 4° C gestanden hatten, da die Reaktion dadurch deutlicher und leichter bestimmbar wird (z.B. 319). Als Titer galt diejenige Serumverdünnungsstufe, die bei mikroskopischer Ablesung noch eindeutig eine Agglutination zeigte. In allen Fällen wurden Kochsalzkontrollen durchgeführt.

Die Zellen können ohne Fehlerrisiko mehrere Tage aufbewahrt werden (319). Die hier verwendeten Erythrozyten waren nur sehr selten älter als 24 Stunden, meistens wurden die Tests noch am Tage der Blutentnahme durchgeführt.

2.2.2. Leukozytenagglutination

10 ml EDTA-Blut wurden mit 2 ml Dextran 200000 (Knoll) vermischt. Nach dreißigminütiger Inkubation hatten sich die Erythrozyten abgesetzt. Der leukozytenreiche Überstand wurde zur Entfernung noch vorhandener roter Blutkörperchen mit Ammoniumoxalat versetzt.

Die Zellen wurden dreimal je 10 min. bei 1500 U/min gewaschen und dann durch Zugabe von Kochsalzlösung auf eine durchschnittliche Konzentration von 7000 Zellen/mm³ gebracht. Die Tests wurden auf Tissue-Trays^{a)} unter Öl^{b)} durchgeführt. Zu jedem Tropfen (1 Mikroliter) Serumverdünnung wurde die gleiche Menge Zellsuspension gegeben. Die Titerbestimmung erfolgte wie bei der HAGGL.

Bei jedem Versuch wurden Kochsalzkontrollen durchgeführt. Die Zellen wurden noch am Tage der Blutentnahme verarbeitet.

2.2.3. Lymphozytotoxischer Test (398)

5 ml heparinisiertes Blut wurden mit einer Messerspitze Eisenpulver^{c)} versetzt und 10 min bei 37° C im Wasserbad geschüttelt. Nach Zugabe von 5 %-igem Dextran 200000 konnten die Erythrozyten 30 min bei 37° C im Wasserbad sedimentieren. Etwa 1,5 ml des Überstandes wurden auf 1 ml Ficoll-Isopaque-Mischung^{d)} der Dichte 1,077 g/ml (398) überschichtet. Die Lymphozyten, die sich in der nach fünfzehnminütigem Zentrifugieren bei 1000 g sich bildenden Zwischenschicht anreichern, wurden abpipettiert und zweimal in Tris-Hanks-Lösung^{d)} 5 min bei 400 g gewaschen. Durch Hinzufügen von etwa 4 Tropfen frischen Kaninchenserums wurde auf eine Konzentration von ungefähr 6000 Zellen/mm³ eingestellt.

a) Møller-Coates, Norwegen, Moss, b) Biotest-Seruminstitut Frankfurt, c) Merck, d) Apotheke Universitätsklinik München
e) Zeiss

Von jedem Serum wurde 1 Mikroliter in Trays^{a)}, die mit Öl^{b)} gefüllt waren, vorgelegt. Zu jedem Tropfen wurde die gleiche Menge Zellsuspension gegeben. Nach dreißigminütiger Inkubation bei 37° C wurden 0,5 Mikroliter einer 1%-igen isotonen Trypanblau-Lösung hinzugefügt, nach weiteren dreißig Minuten (bei Raumtemperatur) ein Deckglas auf die Tropfen gelegt und unter dem Mikroskop^{e)} abgelesen. "+" bedeutet 10 - 25 % gefärbte (getötete) Zellen, "++" 25 - 50 %, "+++" 50 - 75 % und "++++" 75 - 100 %. (In den Tabellen wird aus Platzgründen die Bezeichnung 1 bis 4 verwendet). Kontrollen wurden ebenfalls in Tris-Hanks-Lösung durchgeführt.

2.2.4. Komplementbindungsreaktion

Es wurde eine Modifikation der Wassermann'schen Reaktion, Methode nach Kabat-Mayer, verwendet.

2.2.5. Absorptionsversuche

Gleiche Teile von inaktiviertem Serum und gepackten Erythrozyten und Milz wurden bei Raumtemperatur inkubiert und nach dreißig Minuten zentrifugiert. Mit dem überstehenden, absorbierten Serum wurden dann die Tests (LAGGL) wie beschrieben durchgeführt.

3. Ergebnisse

=====

3.1. Titrationen

Zuerst sollen die Titrationsergebnisse aller Versuche, nach der Testmethode getrennt, zusammengefaßt dargestellt werden. Zur Gewinnung weiterer Ergebnisse werden dann in den Kapiteln 3.2. und 3.3. die Resultate der Titrationen detaillierter aufgeschlüsselt und ausgewertet.

3.1.1. Hämagglutination

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse aller HAGGL-Versuche zusammengestellt. Dabei entspricht jede waagerechte Reihe einem Versuch; das jeweils getestete Antigen ist links außen angegeben.

Die Kennzeichnung der auf PNAK untersuchten Seren ist aus der obersten waagerechten Reihe zu ersehen. Da vielfach nicht ausreichend Serum zur Verfügung stand, konnten einige Tiere nicht auf die PNAK gegen alle Antigene untersucht werden; es wurde dann auf andere Exemplare derselben Spezies zurückgegriffen (Beispiele: Hund, Hamster, Meerschweinchen).

Die Titerergebnisse sind logarithmisch berechnet; 1 bedeutet also Titer 1:2, 2 Titer 1:4, eine 3 Titer 1:8 usw. Ein waagerechter Strich bedeutet "kein meßbarer Titer".

Das bei einigen Versuchen rechts außen stehende "h" zeigt an, daß die Erythrozyten zum Teil trotz ausreichender Inaktivierung der Seren hämolysiert waren. Da die Ablesung dadurch erschwert war, ist in solchen Fällen nur das als gesichert geltende Ergebnis notiert.

Die Namen der untersuchten Schimpansen sind in der Reihenfolge der Numerierung Andi (1), Obli (2), Toni (3), Tanja (4), Resi (5) und Michel (6), die der Gorillas Bessy (Be) und Porgy (Po). Diese Primaten und die meisten anderen Tiere gehörten dem Tiergarten München Hellabrunn an und standen während tierärztlicher Eingriffe zur Blutentnahme zur Verfügung.

Die bei jedem Versuch durchgeführten Kontrollen waren in allen Fällen negativ.

3.1.2. Leukozytenagglutination

In gleicher Weise wie in Tabelle 2 sind in Tabelle 3 die Ergebnisse der LAGGL aufgeführt.

Die Ablesung gestaltet sich wegen Spontanagglutination (114) der Zellen manchmal schwierig. Unsichere Werte und Versuche mit positiven Kontrollen wurden daher in die Tabelle nicht aufgenommen.

3.1.3. Lymphozytotoxischer Test

Tabelle 4a enthält sämtliche Ergebnisse, die mit dem in München vorhandenen Antigenmaterial erzielt wurden. Alle Versuche wurden nach dem in Teil 2.2.3. angegebenen Einteilungsschema von 1(+) bis 4(+++++) abgelesen.

Die untersuchten Schimpansen sind dieselben Tiere wie in Tabelle 2. Schi 7 (Fanny) stammt ebenfalls aus Hellabrunn. Eine Antigen-Typisierung von vier Schimpansen, die freundlicherweise von Prof. Dr. H. Balner/Rijswijk 1972 durchgeführt wurde, ergab folgende Resultate:

[illegible]

Tabelle 2 (Fortsetzung)

[illegible]

[illegible]

Tabelle 3: Einzeltiter der präformierten natürlichen Leukozytenagglutinine in Seren von Säugetierspezies (nach der zoologischen Ordnung in der oberen waagerechten Reihe aufgetragen), gegen die in der linken äußeren Spalte aufgeführten Antigene (Leukozyten) getestet. Rechts außen das Versuchsdatum (alle 1971). Die Titer sind logarithmisch angegeben. "-" = kein meßbarer Titer.

AK:		AG:				Schi		Rhe		Hu 1		Fu 1		Kat 1		Fre 1	Pf	Prz	Esel	Rie	Ze 1				Schw 1	Schw 2	Dro 1	Dro 2	Gua
		Me A	Me B	Me AB	Me O	Ora		Grü		Hu 1	Hu 2/3	Fu 1	Fu 2	Kat 1	Kat 2						Ze 1	Ze 2	Ze 3	Ze 4					
Me AB		-	3	-	2	-	2	3	-	3		1	2	2			1		4	2	2	3	3		5	4	-		
Me O		-	2	1	-	-	-	1	-	-		1	1	-		2	3	2	2	3	-	1	2	2	2	2	2	-	-
Ora		-	-	-	-	-				2		2		2			3		3		2	3			-		-		
Hu		2	3	4	3	3	3	2	2	-	-	-	3	3	3	3	4	3	4	5	3	3	4	4	4	5	3	2	
Fu 1		4	3	3	4					-		-					2								5				
Fu 2		1	-	1	1	1	-			-		-					1		1		-	-			1		-		
Fre		4	3	4	3	4	4	3	3	3		-		1	-		5	4	4	5	4	3	4	4	5	5	3	4	
Prz		3	3	3	5	2	1	-	-	-		-		3	-		-	2	-			3	-		6	5	-	-	
Zwe		-	-	1	-					2		-		1			-		-						3				
Rie		2	2	3	-	1	1	3	2	2/1		2	2	2	2	-	2	2	2	2	2	-	2	3	2	2	-	-	
Ze 1		-	-	-	2					2		-		2			-		-		-				6		-		
Ze 2		-	-	1	2					2		1		2			-		-		1				5		-		
Ze 3		1	1	2	1	-	-			2		-		1			-	1			-	-	-		4		-		
Schw 2		4	4	4	4					4		4		2			2		3						-		-		
Dro 1		2	2	2	2					4		2		-			3		4		-	-	-	-	3		-		
Gua		-	-	1	3	2	2	3	1	-		-		1	1	1	-	1	-	-	-	-	1	-	3	3	-	-	
Au		-	-	-	-					-		-		-			-		-		-				-		-		
Kre 1		3	4	7	4					3		3		1			6		6		4				4		3		
Kre 2		1	2	1	-	-	-			2		-		1			-	-	-		-	-	1		4		-		
Zie		4	5	4	2					4		4		3			4								5				
Alp		-	-	-	-					-				-			-												
Elen		3	3	3	3	3	4	2	2	3		3		4	2		3		4	3	4	3	4	3	3	3	3		
Sam 1		2	3	3	3	3	3	2	2	5		3		4	1		4		2	2	3	2	2	4	4	4	4		
Alt		3	-	3	2	3	4	2	1		3		3		4	3	-	1	3	-	-	3	2	2	3	3	3	2	
Wap		4	3	1	3	2	2	2	-	2		3		4	3		-	1	3	1	2	3	3	5	4	5	3	4	
Kan 2		2	5	3	3	-	-			4		-		-			4		4	2	2	4			4		-		
Rat g		3	-	1	1	-				-				1			1		-	-	-	-			-		-		

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Ste 1 Ste 2 Wat Au	Schaf Kre 1 Kre 2	Zie Spa Tahr	Alp Nub Sib	Elen	Bar Sam 1 Sam 2 Alt Wap	Kan 1 Kan 2	Ham 1	Rat g Rat w Maus w	Mee 1 Chi	Datum (1971)
-	2 1	3 1 3 2 1 2	4 1 2 3 2	2 3 2 2 2	1	3 2	2	3 3 3 1 - 1	4 2	18.8. 15.9.
-	2	2	1	-	-	3	-	- 3	-	15.7.
2 2 - 3	3 3 3 1	3 3 3 3	4 4 -	3	4 4 4 4 3	4	-	2 2 - 2 2	4 5 1 3	15.9. 7.6.
-	-	-	- 1	-	-	-	-	-	-	28.7.
-	- 2 3	4 2 3	4 - 1	4	4 3 3 2 -	5 4	-	- 6 3	5 4	
-	2 2 -	- 3	- - -	-	2	2 -	-	1 - 3	- -	31.8.
2 3 4 1	2 2 3 2	2 1 2 3	1 1 1	2	2 1 2 2 3	1 1	-	- - - - 1	- -	9.6. 14.9.
-	2 2 3 2 3	3 3 2 2 3 3	2 - 3 2 - 3 1 - 3	-	-	1	-	1 -	1 -	8.7. 8.7. 11.8.
-	3	2	2 3	-	-	4	-	3 3	2 -	24.6.
- 3 - -	- 1 - 2	3 - 1 1	- - 1	3	- 3 - - 1	-	-	- - - - -	- -	16.6. 14.9.
-	-	-	- - -	-	-	-	-	- -	- -	9.7.
4 -	- 2 2 2 -	1 - -	- - - - - -	-	-	-	-	3 3 - - 2	4 3 - -	9.7. 11.8.
-	-	-	-	-	-	3	-	2	3 2	8.6. 2.6.
3	4 2 3	4 3	3 1	-	3	3 3	3	2 2 3	2 1	19.8.
4 3 3 3 3	3 4 3 3 4 3 5 4 3	3 4 3 4 2 4 3 4	3 2 - 4 2 - 2 2	5 3 3	- - 3 2 2 1 3 - 3 3 - 5!	3 3 3 2 3	3	3 3 3 - 3 - - 1 2	3 1 2 2 1 2	19.8. 6.9. 6.9.
-	4 4	3 3	3 2 3	-	-	- -	-	- - 3	- -	4.8.
-	- -	- -	- - -	-	-	-	-	- - -	- -	21.7.

Tabelle 4a: Einzeltiter der präformierten natürlichen Lymphozyto-
toxine in Seren von Säugetierspezies (in der oberen Reihe
angeordnet), getestet gegen die in der linken Außenspalte
aufgeführten Antigene (Lymphozyten). Ablesung von "1"
(wenig AK) bis "4" (hohe Titer). "-" = kein meßbarer Titer,
"Ko" = Kontrolle.

AK:	Me A	Me B	Me AB	Me O	Schi Ora	Rhe	Grü	Hu 3	Fu 3	Fu 4	Kat 1	Kat 4	Tiger	Fre 1	Fre 2	Pf	Prz	Tar	Esel	Rie	Ze 1	Ze 2	Ze 3	Ze 4	Schw1	Schw2	Flu	Dro 1	Dro 2
AG:	Me A	Me B	Me AB	Me O	Schi Ora	Rhe	Grü	Hu 3	Fu 3	Fu 4	Kat 1	Kat 4	Tiger	Fre 1	Fre 2	Pf	Prz	Tar	Esel	Rie	Ze 1	Ze 2	Ze 3	Ze 4	Schw1	Schw2	Flu	Dro 1	Dro 2
Me A	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	-	-	-
Schi 1	-	-	1	1	-	-	1	2	1	1	2	1	-	-	3	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-
Schi 2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	2	-	1	-	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Schi 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schi 4	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1	2	-	-	-	4	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Schi 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schi 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schi 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gor Be	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	2	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
Gor Po	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2	1	1	-	2	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-
Hu	2	-	2	-	1	1	2	3	-	1	2	1	1	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	-	-	-
Hu	2	2	2	2	2	2	4	-	-	2	-	1	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	-	-	-
Fu a	3	3	3	4	3	3	3	4	-	-	-	1	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4	-	-	-
Fu b	2	3	2	4	4	2	4	-	-	-	-	1	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	4	-	-	-
Fu c	3	2	3	4	4	3	3	4	-	-	-	-	-	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	4	-	1	-
Fu d	2	-	3	3	3	1	3	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Tig	1	-	1	3	2	1	-	2	1	-	1	-	-	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3	-	-	-
Pf	-	1	2	-	2	-	-	-	2	2	3	-	-	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
Tar	1	1	1	1	-	1	-	1	1	2	1	1	-	1	1	-	1	1	-	1	1	-	1	2	1	1	1	2	-
Schw a	1	-	1	4	-	-	2	3	3	3	4	2	1	4	-	-	1	-	1	1	1	1	1	1	-	-	1	-	-
Schw b	-	-	2	3	1	-	1	1	1	1	3	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schw c	-	-	1	1	1	-	-	2	2	2	2	-	1	4	3	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Schw d	-	1	2	2	2	1	2	4	3	2	4	2	1	3	2	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schw e	1	-	-	-	2	-	1	2	2	2	3	-	-	2	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schw f	-	-	-	2	1	-	2	1	-	3	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schw g	-	-	1	1	2	-	-	2	-	2	3	1	-	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mau	2	2	2	2	2	2	2	2	4	4	4	4	3	4	3	1	-	-	2	-	2	-	1	1	2	3	-	-	-
Kan	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rat	-	-	1	-	-	-	-	-	2	1	-	3	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	1	-	-	-
Maus	3	3	3	4	4	2	4	4	3	4	4	4	3	4	3	1	1	-	2	3	3	-	2	3	2	1	2	1	1
Mee	2	3	2	2	2	1	3	4	2	2	2	2	1	4	3	1	1	-	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1

Tabelle 4 a (Fortsetzung)

Kan 2	Ste 1	Ste 2	Wat	Au	Schaf	Kre 1	Kre 2	Zie	Spa	Sib	Elen	Bar	Sam 1	Sam 2	Alt	Wap	Mau	Kan 2	Kan 3	Ham 2	Ham 3	Rat w	Maus w	Sie	Mee 2	Mee 3	Mee 4	Kän 1	Kän 2	Datum (1972)	Ko	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	-	1	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18. 9.	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18. 9.	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18. 9.	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18. 9.	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26.10.	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26.10.	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.11.	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.11.	-	
-	1	-	-	1	2	-	-	1	1	4	-	1	1	-	-	1	-	-	2	-	2	-	1	1	1	2	1	-	-	13. 9.	-	
-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	1	-	-	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12.10.	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14. 9.	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14. 9.	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	3	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	14. 9.	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12.10.	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	2	-	-	-	-	2	-	1	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17.10.	-
-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	2	-	-	-	-	13. 9.	-	
1	1	1	1	1	-	1	1	-	1	1	-	1	1	-	-	-	-	1	1	1	1	1	1	2	1	1	-	-	-	25. 9.	-?	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	-	-	13. 9.	-	
-	2	1	2	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	31.10.	(1)	
-	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	31.10.	(1)	
-	1	-	2	-	1	-	-	-	1	-	-	-	2	-	1	-	-	-	-	1	-	1	1	2	-	-	-	-	-	31.10.	(1)	
1	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31.10.	(1)	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31.10.	(1)	
1	1	2	-	-	-	1	1	1	1	1	-	-	1	-	-	2	-	1	3	3	4	-	-	2	2	-	-	-	-	26. 9.	(1)	
-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	14. 9.	-	
-	1	1	1	1	1	-	1	-	1	4	4	4	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	15. 9.	1-2	
3	2	4	2	3	3	2	1	3	2	2	3	3	4	3	3	2	-	3	4	1	3	1	2	4	3	2	2	-	-	15. 9.	1-2	
3	3	2	3	1	1	1	2	2	3	2	2	1	3	1	2	2	-	1	2	1	3	2	1	3	3	2	2	-	-	15. 9.	1-2	

Tabelle 4 b: Einzeltiter der präformierten natürlichen Lymphozytotoxine in Seren von Säugetierspezies (obere waagrechte Reihe), getestet gegen Lymphozytenantigen von Mensch und Hund (linke Spalte). Die Versuche wurden im Rahmen des 1. International Workshop of canine immunogenetics, Rotterdam 1972 durchgeführt. Unten sind Blutgruppe und H-LA-Antigene des Spenders angegeben. Die Bewertungsskala reicht von 1 bis 5 (stark positiv).

AK:		A	B	AB	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
-----	--	---	---	----	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Blutgruppe	H-LA
Me a	0	2,12, W 27
Me b	0	2,3, W 10
Me c	B	2,11, W 10, W 2
Me d	0	2,28,7,12
Me e	A	2,11, W 5, W15

	Blutgruppe	H-LA
Me f	A	1,3,8,50
Me g	A	2,3, W 5,12
Me h	0	2,9, W 10,7
Me i	A	2,12, W 15

Ki	Ri	Ste 1	Ste 2	Wat	Au	Schaf	Kre 1	Kre 2	Zie	Spa	Sib	Elen	Bar	Sam 1	Sam 2	Alt	Wap	Mau	Kan 2	Kan 3	Ham 2	Ham 3	Rat w	Maus w	Sie	Mee 2	Mee 3	Mee 4	Kan 1	Kan 2	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	1	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	3	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	4	-	1	1	-	-	-	-	-	4	1	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	3	3	3	2	-	3	2	1	1	2	3	-	2	3	1	3	2	3	2	2	1	1	1	2	1	2	-	2	3	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	4	-	-	-	4	-	-	-	3	1	-	-	-	4	-	-	-
1	1	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	3	-	4	-	1	-	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	2	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	2	3	2	-	-	3	4	-	3	-	1	1	1	2	4	2	1	-	-
-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	2	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
4	-	1	-	-	1	-	1	-	2	1	1	1	2	2	-	-	4	-	-	1	-	-	-	1	4	-	-	1	1	-	-
5	-	-	-	-	-	1	1	-	2	2	1	-	-	-	1	2	5	-	-	-	-	-	-	1	3	-	1	2	2	-	-
-	-	-	-	2	-	-	2	-	-	2	2	1	2	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-
3	-	3	2	2	-	1	-	-	-	2	1	-	3	2	2	2	-	3	-	-	3	-	-	1	3	1	-	-	-	-	-
4	3	-	2	-	-	2	3	2	3	2	3	-	3	3	1	2	1	4	-	1	3	1	-	3	3	-	-	2	-	-	-
-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
2	3	2	-	-	-	-	1	-	1	1	-	-	-	-	3	-	2	-	1	-	3	-	-	-	-	3	1	1	-	-	-
2	1	1	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	1	1	-	-	2	-	1	-	-	-	-	1	3	1	1	-	-	-	-

(Schimpansengruppen siehe Tissue antigens 1,1971,229)

CH-LA:	1	6	5	2	7	8	4	3
Obli	+++	-	-		-	-	+++	-
Andi	+++	+++	-	++	-	-	++	-
Toni	+++	+++	-		-	-	-	-
Tanja	+++	-	+		-	-	-	-
H-LA:	4a					11	4b	(7c)

Die Versuche mit Schweinezellen müssen, da sie schwer ablesbar waren, zumindest als unsicher gelten. Ebenso sind die Werte bei den Versuchen "Maus" und "Meerschweinchen" um näherungsweise ein bis zwei Stufen zu senken, da hier die Kontrollen nicht negativ waren.

Tabelle 4b enthält Ergebnisse von Versuchsreihen, die 1972 in Rotterdam anlässlich des "1st workshop of canine immunogenetics" durchgeführt wurden.

In der Fußnote sind für die Versuche mit menschlichen Lymphozyten noch Blutgruppe und H-LA-Typisierung des Spenders angegeben. Bei den Tests mit Hundezellen wurde eine von 1 bis 5 reichende Bewertungsskala verwendet.

Alle in Tabelle 4b aufgeführten Versuche wurden nach der in Teil 2.2.3. beschriebenen Methode angesetzt.

3.1.4. Komplementbindungsreaktion

Die Ergebnisse der KBR sind in Tabelle 5 schematisch zusammengefaßt. Antigen-, Puffer- und Komplementkontrollen waren immer einwandfrei.

Einige Diskrepanzen in den Titerwerten bei zeitlich unabhängigen Versuchen mit demselben Antigen (z.B. spanische Ziege, Chinchilla, Orang-Utan) weisen darauf hin, daß die KBR mit deutlichen Unsicherheitsfaktoren behaftet war. Dazu gehören unter anderem:

1. Einige Seren zeigten manchmal antikomplementäre Eigenschaften (positive Serumkontrollen). Sie traten bei Eseln und Zebras relativ häufig auf. Einzelversuche mit positiven Serumkontrollen wurden in der Tabelle mit "a" bezeichnet und die entsprechenden Werte näherungsweise korrigiert.
2. Bei einigen Versuchen war die Hämolyse nur unvollständig abgelaufen. Hier wurden die Titer ebenfalls entsprechend korrigiert.

Aus diesen Gründen sind vor allem folgende Versuche als teilweise unsicher zu betrachten: Hund 8.6.1972, Katze 24.2.1972, Flußpferd und Watussirind.

In der Diskussion wird auf die Fehlerquellen bei der KBR näher eingegangen.

Mit Ausnahme der mit "N" (= Niere) bezeichneten Einzelversuche wurden sämtliche Reihen mit Leber-Antigen durchgeführt. Im Test "Rind 4.10.1972" wurde die Leber eines Rinder-Embryos verwendet.

3.1.5. Absorptionsversuche

Einige orientierende Untersuchungen wurden mit Hunde-, Schaf- und Schweineserum und mit Erythrozyten von Hund, Kaninchen, Ratte und Mensch als Antigen durchgeführt. Die Seren wurden

Tabelle 5 : Einzeltiter der präformierten natürlichen komplex-
mentbindenden Antikörper in den Seren von Säugetier-
spezies (obere waagrechte Reihe), getestet gegen
Leber- bzw. Nieren-(N)-Antigen der in der linken äuße-
ren Spalte aufgeführten Arten. Rechts außen das Ver-
suchsdatum. "a" = antikomplementär. Siehe auch
Erläuterungen im Text.

AK:																																
AG:	Me A	Me B	Me AB	Me 0	Schi	Ora	Rhe	Grü	Hu 1	Hu 2	Hu 3	Fu 2	Fu 3	Fu 4	Kat 1	Kat 2	Kat 4	Tig	Pre 2	Pre 3	Pre 3	Pf	Prz	Esel	Rie	Ze 1	Ze 2	Ze 3	Ze 4	Schw		
Ora	-	1	-	1	-	2	3	4	7			6			6							-		6	3	5	8		6			
Ora	-	-	-	-	-	1a	-	2a					2	5	-	-	-	2				-	-	5a	5a	5		7	5	-		
Hu	-	4	-	-	5N1	-	5N		6			5			-	-			1			-	1	6	5	6	7	6				
Hu	6		6		6	4	6	4		6		3	2						5			4	4	7a	7a	6a	5	7a	7a			
Fu	-	-	-	-	-	2	2	2	5	2	2								4	3	5	-	-	3	4	1	3	5	4			
Kat	3	1	3	1	7a	6a	3					9	4	-	-	-	-		3	3	7a	-	1	5		6a	8a					
Kat	1	-	1		1	1	2	1				3	3	-	-	-	-					-	-	3	6	-	-	3	-			
Tig	3	-	4		2	2	4	2				2	2	-	-	-	-	4				-	-	4	5	1	-	4	3			
Rie	-	-	-	-	2	-	1					-	3	-	-	-	-					-	-	4		-	-	6	4			
Schw	-	-	-	-	-	-	2					3	6	-	-	-	-	2				-	-	5	5	3	2	6	3			
Flu	-	-	-	-	-	-	3	1		6		3	4	-	-	-	-	1				-	-	5	5	3	4	5	5			
Gua	-	-	-	-	-	-	2					4	4	-	-	-	-		6			-	-	7	6	4	6	7	3			
Gua	-	-	-	-	-	1	-	6	1			4	6	-	-	-	-					1	-	5	7	4	5	7	4			
Rind	-	-	-	-	2	-						1	3	-	-	-	-					-	-	3	5	2		3	3			
Rind	-	-	-	-	2	-	-					2	6	-	-	-	-					-	-	3	5	1	3	6	5			
Ste 1	-	-	-	-	-	-	-			4		-	4	-	-	-	-		1			-	-	4	4	2	3	4	3			
Wat	3		2	2	2	3	2		6			4	4	-	-	-	-		4			1	2	5	6	4	3	6	4			
Spa	4	-	4	3	3	3	3		6			2	6	-	-	-	-	4				-	-	5	5	5	3	6	3			
Spa	-	-	-	-	-	-	1		-			-	-	-	-	-	-					-	-	3	5	-	-	3	-			
Bar	-	-	-	-	-	-	-					2	7	-	-	-	-					-	-	6	5	4	2	5	5			
Sam	-	-	3	3	3	-	1		5			2	6	-	-	-	-		5			2	-	4	6	3	4	6	5			
Kan	4	3	4	4	4	4	4					4	5	-	-	-	-	6				-	-	5	5	5		5	4			
Ham	-	-	-	-	3	-	2					1	3	-	-	-	-					-	-	6	5	3	2	6	3			
Rat	-	-	-	-	3	1a	2	1a				2	4	-	-	-	-	1				-	-	5	5a	3		4a	4			
Maus	-	-	-	-	-	-	2		4			-	2	-	-	-	-		-			-	-	3	4	2	2	4	2			
Maus	-	-	-	-	1	-	-					-	3	-	-	-	-					-	-	3	5	-	-	4	-			
Sie	-	-	-	-	3	4	4	3				4	5	-	-	-	-	2				-	-	6	6	3		6	5			
Mee	-	-	-	-	2	-	8		2			2	5	-	-	-	-					-	-	7	6	-	-	-	-			
Chi	1	1a	-	-	-	2a	1	3a	5			2a		-	-	-	-		3a	4	4	-	-	4a	5a	3a	3a	4	3a			
Chi	-	-	-	-	-	-	-					-	2	-	-	-	-					-	-	4a	5	3		3	3			
Igel	-	-	-	-	2	-	1					-	4	-	-	-	-					-	-	4	4a	2	2	4	3			

[illegible]

absorbiert mit Hunde- und Schaferythrozyten sowie Hundemilz. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengestellt (in den oberen drei Reihen zum Vergleich die Titer mit unabsorbiertem Serum).

Tabelle 6: Absorption der PNAK gegen Hund, Kaninchen, Ratte und Mensch durch Antigen von Hund und Schaf.

Serum:	Absorption mit:	Antigen:			
		Hund	Kan.	Ratte	Mensch
Hund		2	16	0	0
Schaf		16	8	2	8
Schwein		16	16	2	4
Hund	Hunde-Erythrozyten	0	32	0	2
Schaf	" "	0	4	1	2
Schwein	" "	0	16	1	4
Hund	Schaf-Erythrozyten	0	32	0	2
Schaf	" "	2	8	2	4
Schwein	" "	0	16	1	2
Hund	Hu-Erythrozyten u.-Milz	0	0	0	0
Schaf	" " "	2	0	0	0
Schwein	" " "	0	1	0	0

Die Absorption mit Hunderythrozyten eliminiert nur die gegen Hund gerichteten PNAK und beeinflusst die mit Kaninchen, Ratte und Mensch reagierenden AK nicht (spezifische Absorption). Absorbiert man zusätzlich mit Hundemilzzellen, so werden die Titer aller untersuchten PNAK gleichförmig gesenkt. Es handelt sich hier um eine relativ unspezifische Reaktion.

Schaferythrozyten wiederum lassen die PNAK gegen Kaninchen, Ratte und Mensch in unveränderter Höhe zurück, entfernen aber die AK gegen Hund (teils spezifisches, teils unspezifisches Verhalten).

Bezüglich der Spezifität der PNAK lassen sich keine Unterschiede zwischen den Spezies finden. Das Ausmaß der Spezifität scheint bei allen drei Arten vom verwendeten Antigen abhängig zu sein.

3.2. Allgemeine Auswertung

Gesetzmäßigkeiten aus den Titrationsergebnissen abzuleiten, ist nicht leicht, da jedes Serum zum Teil recht starke Schwankungen der Titer zeigt, und auch die meisten Antigene kein einheitliches Reaktionsverhalten aufweisen. Im folgenden soll nun untersucht werden, welche inneren und äußeren Faktoren für diese Unregelmäßigkeiten verantwortlich sein können und inwieweit sie die hier gewonnenen Titrationsergebnisse beeinflussen haben.

3.2.1. Einfluß des Alters auf die Titerhöhe

Die Bildung der PNAK setzt erst einige Zeit nach der Geburt ein (137). Von den hier untersuchten Tieren hatten folgende ein geringes Lebensalter: Dromedar 1 und 2, Auerochs, Steppenrind 1, Maultierhirsch, Nilpferd und Känguruh 1. Tabelle 7 gibt einen Überblick über den durchschnittlichen Gehalt dieser Seren an PNAK.

Tabelle 7: Durchschnittlicher Gehalt an PNAK in Jungtierseren (Mittelwerte aus den Tabellen 2, 3, 4a und 5 ohne Standardabweichung). Die Titer sind nicht logarithmisch angegeben.

Tier:	Testmethode:	HAGGL	LAGGL	LCT	KBR
Dro 1		-	2	-	-
Dro 2		-	3	-	-
Au		4	3	-	-
Ste 1		4	2	-	-
Mau		-		-	-
Flu		1-2		-	-
Kän 1		1		-	

Die Seren dieser Tiere sind allgemein arm an Antikörpern. Der Vergleich mit Seren älterer Tiere derselben Spezies zeigt, daß eine mit dem Altersunterschied korrelierende Titerdifferenz deutlich nur in manchen Fällen (vor allem HAGGL) auftritt. Die folgenden Abbildungen bringen Beispiele für den Einfluß des Alters auf die Titerhöhe.

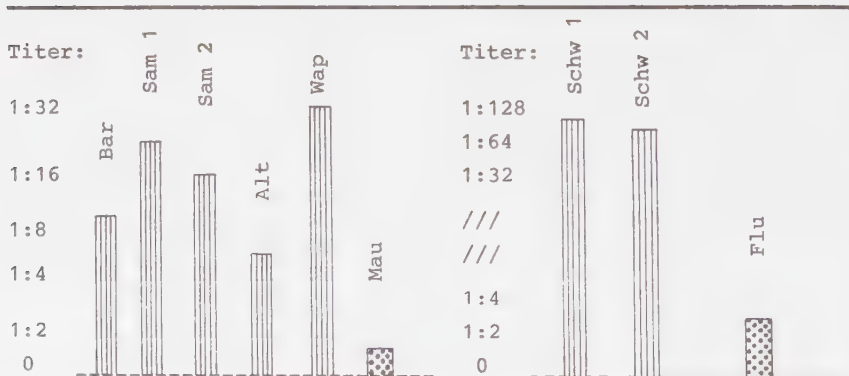


Abbildung 2: HämagglutininKonzentration (Mittelwerte aus Tabelle 2 ohne Standardabweichung) in den Seren junger (gepunktet) und erwachsener (gestrichelt) Tiere aus nahverwandten Spezies. Links: Hirsche, rechts: Nichtwiederkäuer.

In den folgenden Beispielen werden Seren von Artgenossen unterschiedlichen Alters verglichen. Die Titerwerte des Auer-ochsenkalbes liegen vor allem in der HAGGL und im LCT niedriger als die von Rind 1 (Abbildung 3).

Desgleichen lassen sich bei Zebra 1 geringere PNAK-Konzentrationen nachweisen als im Serum der Mutter (Zebra 2). Das ist in Abbildung 12 dargestellt.

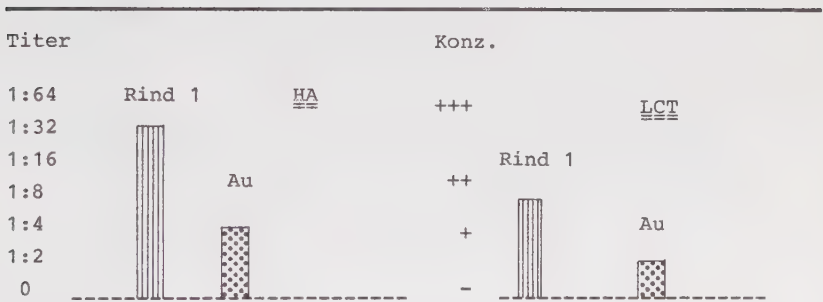


Abbildung 3: Konzentration der Hämagglutinine und der Lymphozytotoxine (Mittelwerte ohne Standardabweichung aus den Tabellen 2 und 4) in den Seren eines erwachsenen und eines jungen Rindes (gestrichelt bzw. gepunktet)

Beim Vergleich der PNAK-Titer von Steppenrind 1 (Kalb) mit denen der Mutter (Steppenrind 2) fällt auf, daß eine deutliche Titerdifferenz nur mit einigen Antigenen nachgewiesen werden kann (Pfeil), während gegen die meisten Antigene bei beiden Tieren etwa gleich hohe Antikörperkonzentrationen vorliegen, was sich in einem annähernd parallelen Titerkurvenverlauf äußert (Abbildung 4). Bemerkenswert ist der sehr hohe Titer gegen Pferde-Erythrozyten (1:512).

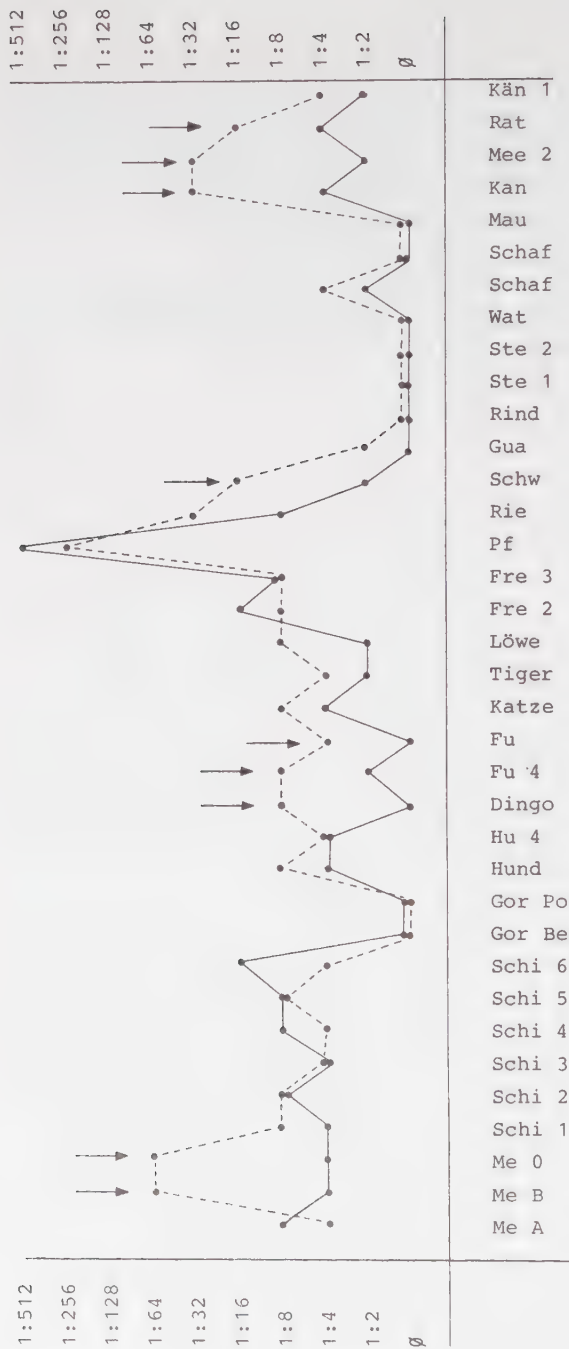


Abb. 4: Titerhöhe der in den zwei Steppenrindern gemessenen PNAK gegen die Antigene, die in der unteren Reihe angeführt sind. Ste 2 (---) ist die Mutter von Ste 1 (—). Ein dem Altersunterschied entsprechender Titerunterschied existiert nur gegen manche Antigene (mit Pfeil markiert). Gegen die anderen Antigene liegen gleiche oder nur wenig verschiedene Titer vor (meist beim Kalb niedriger, selten höher), was sich in einem ähnlichen Verlauf der Kurven äußert.

Im Falle der Känguruhseren kann ein altersbedingter Titerunterschied nicht gefunden werden, da auch das erwachsene Tier nur niedrige bzw. nicht meßbare Titer aufweist (Abbildung 5).

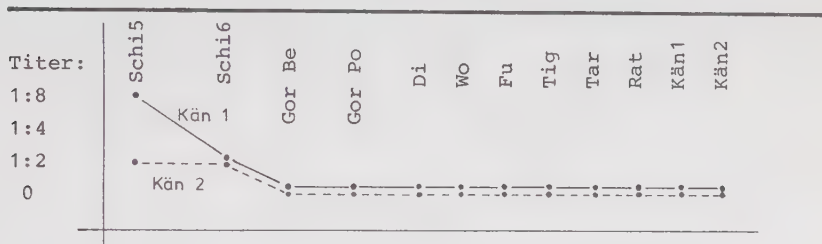


Abbildung 5: Der Vergleich der HA-Titer gegen die oben angeführten Antigene in zwei Känguruhseren (jung:—, alt:---) läßt keinen altersbedingten Titerunterschied erkennen. Beide Tiere haben sehr niedrige Werte. Im LCT sind die beiden Seren durchwegs negativ.

3.2.2. Einfluß variabler Faktoren auf die Titerhöhe

1. Domestikation und Zucht

Die Wirkung von Domestikation und Zucht würde sich in einer Differenz zwischen Haus-, Zoo- und Wildtieren hinsichtlich der Antikörperkonzentration bemerkbar machen. Eine Betrachtung der Ergebnisse (Tab. 2)¹ unter diesem Aspekt ergibt:

- a) Alle Primaten - Menschen wie Affen - sind durchweg gute Antikörperbildner.
- b) Raubtiere: Die beiden Großkatzen unterscheiden sich in ihren Titerwerten kaum von ihren domestizierten Verwandten, den Hauskatzen, desgleichen die Füchse kaum von den Haus- hunden.

- c) Bei den Paarhufern sind die Titer des Hausrindes, des Hausschafes und der Hausziege geringfügig höher als die der entsprechenden Wildformen.
- d) Nagetiere, die stark ingezüchtet sind, haben keine höheren PNAK-Titer als weniger domestizierte Spezies; alle zeichnen sich durch sehr niedrige Antikörperkonzentrationen aus.

2. _Geschlecht

Der Einfluß des Geschlechts kann untersucht werden, wenn aus einer Spezies weibliche und männliche Individuen zur Verfügung stehen. In Abbildung 5 wurden die Titerwerte der zwei Känguruhs verglichen. Känguruh 1 ist weiblichen, Känguruh 2 männlichen Geschlechts. Eine auf den Geschlechtsunterschied zurückzuführende Differenz der PNAK-Titer kann daraus nicht abgelesen werden.

In Abbildung 6 werden die Titer der Gorillas Porgy und Bessy miteinander verglichen. Die Titerkurven verlaufen ziemlich genau parallel, die Titer des männlichen Tieres liegen jedoch durchschnittlich um eine Stufe höher.

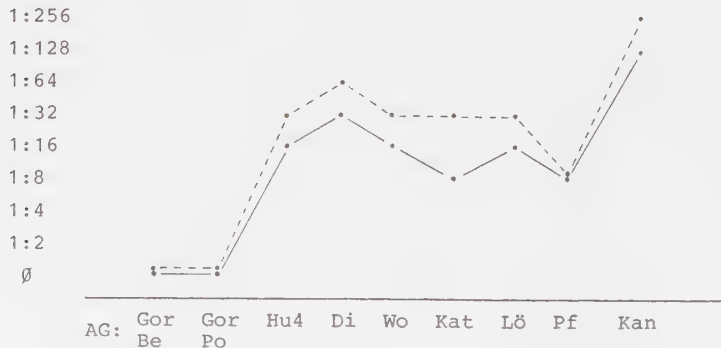


Abbildung 6: Titerhöhe der PNAK gegen die unten aufgeführten Antigene in den Seren eines Gorillas männlichen (Porgy, ----) und eines Gorillas weiblichen (Bessy, —) Geschlechts. Die Titer differieren gleichmäßig um ca. eine Stufe (Ausnahme: gegen Pferd).

3. Biologischer Rhythmus

Aus mehreren Untersuchungen ist bekannt, daß die Titerhöhe im Jahresrhythmus schwanken kann und ihr Maximum meist in Frühjahr und Sommer, ihr Minimum in Herbst und Winter hat (s. Kap. 4.2.2.3.). Nach Abbildung 7 ist es möglich, daß dieser Rhythmus auch die hier gefundenen Werte beeinflusst hat: Die Seren von Fuchs 4, Katze 1, Zebra 3 und 4 und Kaninchen 2 haben höhere Durchschnittstitern in der Hämagglutination als die Seren von Fuchs 3, Katze 4, Zebra 2 und Kaninchen 1, die jeweils einige Monate zuvor gewonnen wurden. Bei den von vorneherein hochtitrigen Schweineseren, deren Abnahme zeitlich eng zusammen liegt, tritt dieser Effekt nicht auf; im Winter gewonnene Seren standen zum Vergleich nicht zur Verfügung.

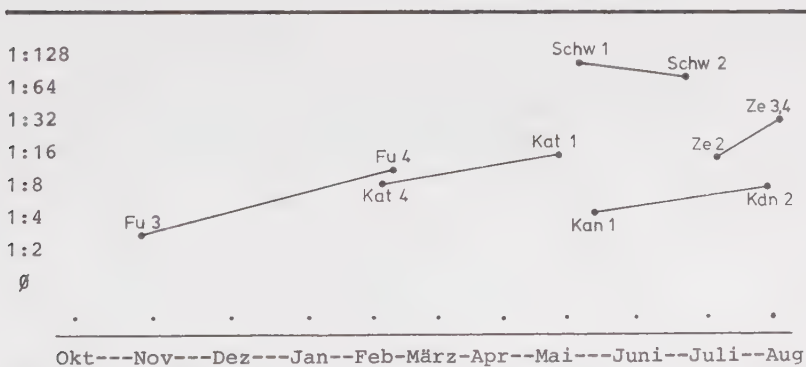


Abbildung 7: Titer der PNAK gegen alle getesteten Erythrozyten (Mittelwerte aus Tab. 2 ohne Standardabweichung) in Seren von Tieren, die zu verschiedenen Zeitpunkten gewonnen wurden. Die später erhaltenen Seren weisen höhere Titer auf (Ausnahme: die hochtitrigen Schweinseren).

4. Krankheit

Wie Hingerle (137) zeigen konnte, wird der Titer der PNAK bei gezielter bakterieller Kontamination uneinheitlich in manchen Fällen erhöht, in anderen erniedrigt oder unverändert gelassen. In Tabelle 8 sind die erkrankten Tiere zusammengestellt, die vom Tiergarten Hellabrunn zur Verfügung gestellt worden waren; soweit bekannt, ist die Diagnose angegeben, außerdem Besonderheiten im Titerverlauf bestimmter Tests, die bei gesunden verwandten Tieren nicht auftraten.

Es ist ersichtlich, daß die Erkrankungen sich schlecht typischen Titererhöhungen bzw. -erniedrigungen zuordnen lassen. Maultierhirsch, Auerochs und Dromedar haben als Jungtiere von vorneherein wenig PNAK. Ein Einfluß von Erkrankungen läßt sich beim Kreishornschaf und Orang-Utan im vorliegenden Material nicht sichern.

Tabelle 8: Erkrankte Zootiere, entsprechende Diagnose (soweit bekannt) und Titerveränderungen in den angewendeten Tests, die im Vergleich zu gesunden, verwandten Tieren festzustellen waren:

Spezies	Titer im Vergleich zu gesunden, verwandten Tieren		Infektionskrankheiten:	sonstige Befunde:
	erhöht bei:	erniedrigt bei:		
Auerochs			Diarrhoe?	
Kre 1	KBR	HAGGL	Unterkieferosteomyelitis	
Orang			Staphylokokkensepsis u.a.	
Elenantilope		LCT, KBR		postoperat Zustand
Dromed.2		HAGGL	Diarrhoe?	
Mau.	(LCT)	HAGGL	Infektion?	

Von den im Labor gehaltenen Tieren waren alle drei Frettchen an Durchfall und Staupe erkrankt, Frettchen 1 aber besonders schwer, so daß es sieben Wochen vor Frettchen 2 und 3 getötet werden mußte. Dieses Tier unterscheidet sich in seinem Gehalt an PNAK deutlich von seinen Artgenossen (Abbildung 8). Die Titererhöhung kann in diesem Fall auf die Erkrankung zurückgeführt werden.

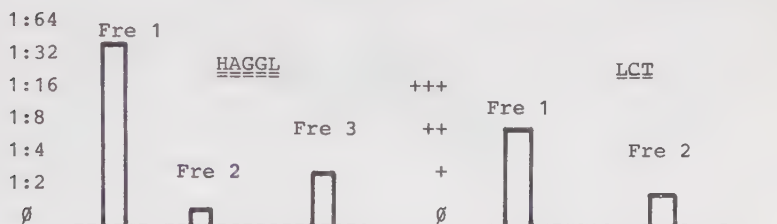


Abbildung 8: Titer der Hämagglutinine und der Lymphozytoxine (Mittelwerte ohne Standardabweichung) in den drei Frettchenseren. Titererhöhung im Serum des erkrankten Frettchens 1.

3.2.3. Einfluß der Blutgruppenzugehörigkeit auf die Titerhöhe

Blutgruppenantikörper bewirken nicht nur als Isoantikörper die hohen Titerwerte innerhalb der Ordnung Primaten, sondern scheinen auch die in fremden Seren gemessenen Titer zu beeinflussen.

1. Blutgruppe A

Die Zellen von Mensch A werden durch die meisten Pferde- und Zebraseren und durch die Seren von Schwein und Flußpferd stärker agglutiniert als die Zellen von Mensch B (Tabelle 2).

Wiederkäuer zeigen diese Erscheinung nicht. Im Serum der oben erwähnten Tiere liegen demnach mehr Anti-A- als Anti-B-Antikörper vor; besonders deutlich tritt die Wirkung der Anti-A-Antikörper bei den Seren von Zebra 2,3,4 und Rind 1 und 2 in Erscheinung: neben den Zellen von Mensch A und AB agglutinieren diese Seren die Zellen der Schimpansen 2 bis 6 wesentlich stärker als die des Schimpansen 1 (Abbildung 9).

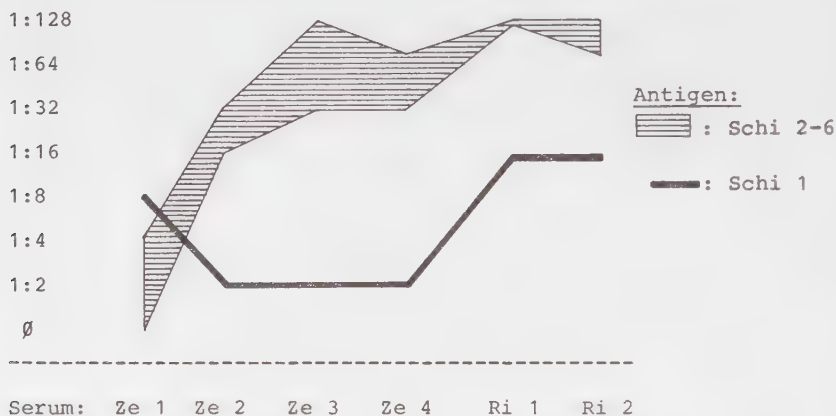
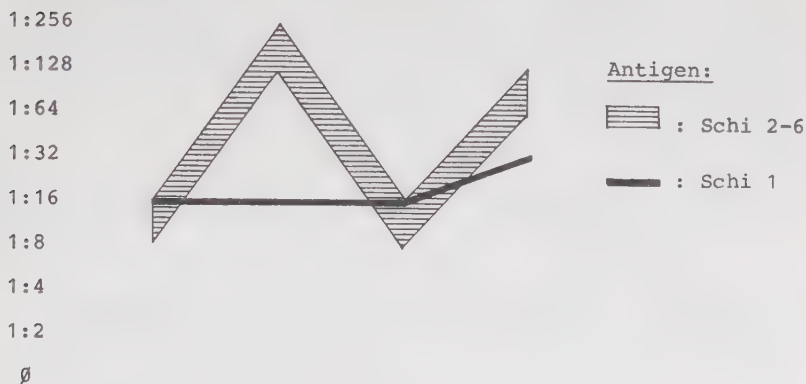


Abbildung 9: Agglutination von Schimpansenerythrozyten durch Zebra- und Rinderseren. Die Agglutinabilität von Schi 1 differiert deutlich von der der übrigen Schimpansen. Dem Schimpansen 1 fehlt das Gruppenmerkmal A.

Die Erythrozyten des Schimpansen 1 werden von allen Menschen- seren gleichmäßig agglutiniert, die der Artgenossen jedoch von den Seren Mensch B und Mensch 0 besonders stark (Abbildung 10).



Serum: Me A Me B Me AB Me 0

Abbildung 10: Agglutination von Schimpansenerythrozyten durch menschliche Seren. Im Serum Me A und Me AB sind nur die eigentlichen Speziesagglutinine wirksam (Titer etwa 1:16), die in den anderen Seren enthaltenen Anti-A-Antikörper reagieren nur mit den Schimpansen 2 bis 6 (Titer etwa 1:128).

Aus den Abbildungen 9 und 10 folgt, daß die Schimpansen 2 bis 6 der Blutgruppe A, Schimpanse 1 aber der Blutgruppe 0 angehört. Mit Kenntnis der Blutgruppenzugehörigkeit der Schimpansen und der Menschen läßt sich weiter folgern (Tab. 2), daß Serum Gorilla Porgy und Serum Rhesus reich an Anti-A und arm an Anti-B und Anti-O sein muß und das Serum Schimpanse reich an Anti-B ist, dieses Tier also der Blutgruppe A angehört.

Tabelle 9 gibt einen Überblick über das Auftreten von Anti-A-Antikörpern und A-ähnlichen Antigenen bei den hier untersuchten Spezies.

Tabelle 9: Auftreten (+) und Fehlen (-) von Anti-A-Antikörpern und A-ähnlichen Antigenen bei einigen Spezies

Spezies:	Me A	Me B	Me AB	Schi	Schi 2-6	Schi 1	Gor Po	Rhe	Grü	Ze 2-4	Ri
Anti-A-AK:	-	+	-	-	-?	+	+	+	-	+	+
A-AG:	+	-	+	+	+	-	-				

2. Blutgruppe B

Das Antigen der Blutgruppe B bzw. seine Partialantigene sind in der Tierwelt weit verbreitet (Kap. 4.2.3.2.). Das könnte die Beobachtung erklären, daß Mensch A und Mensch 0 wegen ihres Anti-B-Gehaltes häufig etwas höhere Titer aufweisen als Mensch B (Tab. 2). Demnach enthielten im hier vorliegenden Untersuchungsmaterial Hunde-, Fuchs-, Kaninchen- und Nager-erythrozyten eine B-Antigen-Komponente.

3. Blutgruppe 0

Guanakoserum agglutiniert von den Primatenzellen nur die von Mensch 0 und Schimpanse 1 (= Schi. 0). Daraus folgt die Existenz entsprechender Antikörper bei diesem Tier.

Serum Fuchs 3 und Fuchs 4 enthält Antikörper, die mit Blutgruppe A nur schwach, daneben auch solche, die mit Schimpanse 0, Mensch 0 und Mensch B besser reagieren.

Im Auerochsserum überwiegen gegen Schimpanse 0, Mensch 0 und Mensch B gerichtete Antikörper.

Abbildung 11 verdeutlicht die Wirkung der Anti-0-Antikörper in diesen Seren.

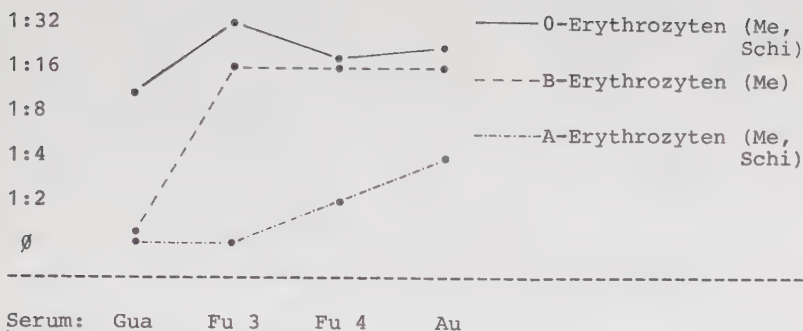


Abbildung 11: Agglutination (Titermittelwerte aus Tab. 2) von Primatenerythrozyten der Blutgruppen A, B und 0 durch Guanako-, Fuchs- und Auerochsserum. Guanakoserum enthält nur Anti-0-Antikörper, die anderen Seren auch Antikörper, die mit 0- und B-Antigen reagieren.

4. andere Gruppenmerkmale

Das bei Rindern häufiger gefundene Anti-J (Kap. 4.2.3.1.), ein Anti-A-ähnlicher Antikörper, scheint die auffallend starke Agglutination von Mensch-A- und Schimpanse-A-Zellen durch Rinderserum zu bewirken (s. auch Abbildung 9).

Die Seren der Zebras 2, 3 und 4 enthalten neben dem Anti-A-Antikörper (Abbildung 9) noch ein Agglutinin, das speziell mit Hunde-, Fuchs-, Kaninchen- und Nagerzellen stark reagiert (Tab. 2), welches im Serum Zebra 1 fehlt.

Welches Gruppenmerkmal dafür und für andere auffällige Titerunregelmäßigkeiten verantwortlich ist, konnte mit dem zur Verfügung stehenden Material nicht geklärt werden.

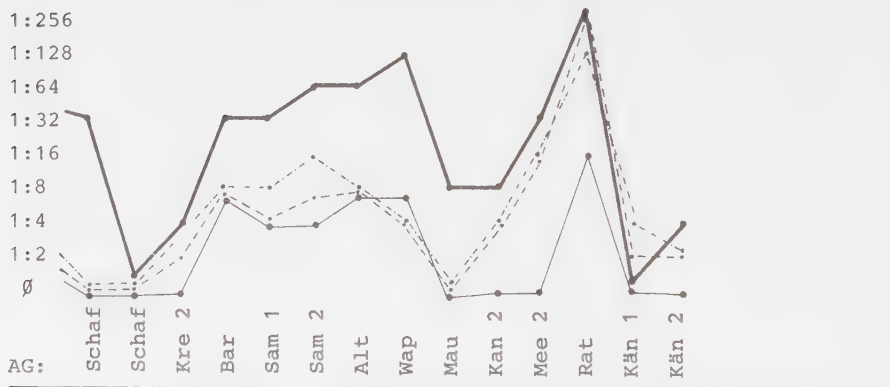
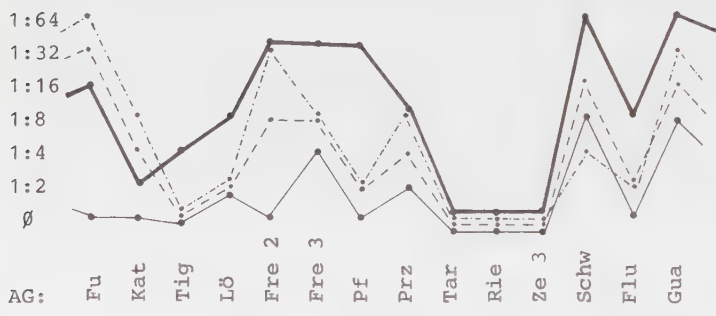
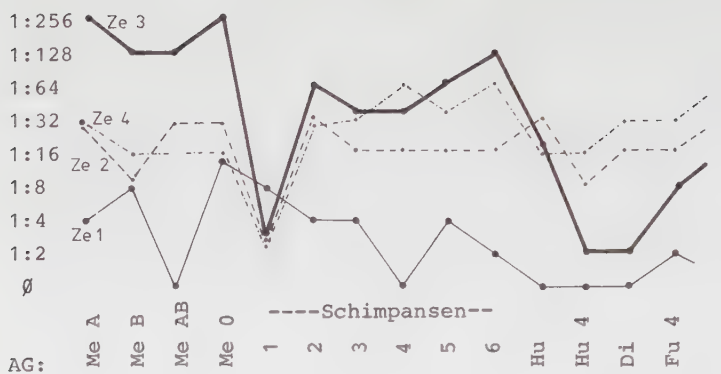


Abb.12: Titerhöhe der in den vier Zebraseren bestimmten PNAK(HAGGL) gegen die unten angeführten Antigene. Niedrige Titer bei Ze 1, hohe Titer (außer gegen Hund und Fuchs) bei Ze 3 in fast allen Versuchen. Ze 1:—•—, Ze 2:-----, Ze 3:—•—, Ze 4:-----.

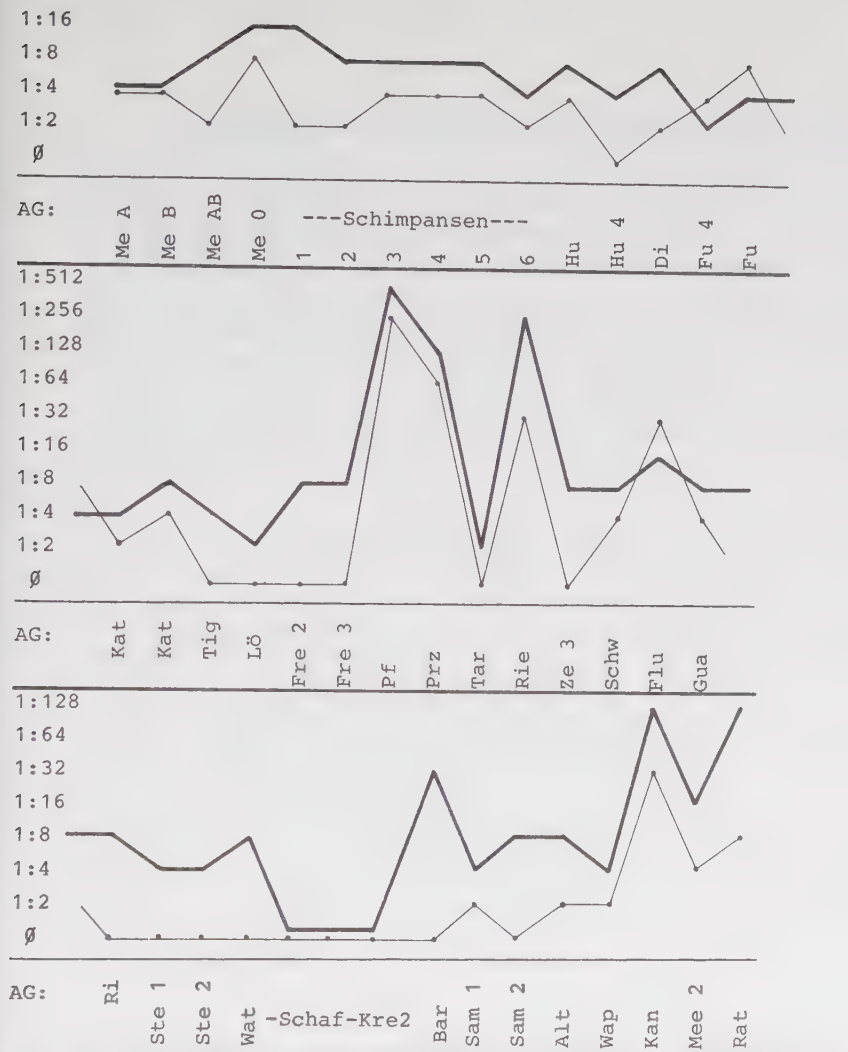


Abb.13: Titerhöhe der PNAK (HAGGL) gegen die unten angegebenen Antigene in zwei Kreishornschafseren. Die Parallelität der Kurven weist auf die Ähnlichkeit des Antikörperspektrums in beiden Seren hin. Kre 2 — hat in über 80 % der Fälle höhere Titer als Kre 1

3.2.4. Einfluß konstanter Faktoren auf die Titerhöhe

Einige typische Titterschwankungen und -differenzen treten nicht vereinzelt und sporadisch auf, sondern gleichmäßig bei allen Messungen individueller Seren oder bei allen Seren einer Spezies oder Tiergruppe. Das Auftreten dieser Besonderheiten ist eine konstante Eigenschaft des Individuums, der Spezies bzw. der ganzen Tiergruppe und ist, unabhängig von der Überlagerung durch andere, variable Faktoren (s. voriges Kapitel), auf Veranlagung, letztlich auf genetische Faktoren zurückzuführen.

1. bei einzelnen Individuen einer Spezies

Aus Tabelle 2 ist zu entnehmen, daß Titerunterschiede zwischen mehreren Vertretern einer Art konstant bei Testen mit fast allen Antigenen auftreten: Zebra 3 hat z.B. in der Regel höhere Titer als seine Artgenossen. In Abbildung 12 ist zu sehen, daß die Titerkurven der vier Zebraseren in etwa den gleichen Verlauf, wenn auch auf verschiedenem Niveau, aufweisen. Zebra 1 hat dabei in der Regel die niedrigste, Zebra 2 und 4 eine mittlere und Zebra 3 - mit Ausnahmen bei Hunde- und Fuchsantigenen - die höchste Antikörperkonzentration. Die Titerhöhe bei Zebra 1 ist zusätzlich noch durch den Altersunterschied beeinflusst (vgl. Kap. 3.2.1.). Auch bei anderen untersuchten Spezies zeichnen sich einige Individuen durch konstant höhere oder niedrigere Titer aus:

Ein "Parallelverhalten" der Seren liegt noch bei den Kreishornschafen vor; Kreishornschaf 2 hat höhere Titerwerte als Kreishornschaf 1. Die Serumtiterkurve liegt daher über der von Kreishornschaf 1 (Abbildung 13).

Abbildung 6 zeigt, daß ähnliche konstante Titerdifferenzen auch bei den Gorillas bestanden.

Weitere Beispiele für diese Erscheinung sind die zwei Pferde- und die zwei Katzenseren (Kap. 3.3.2.).

2. bei allen Individuen einer Spezies oder Tiergruppe

Manche Besonderheiten im Titerverlauf treten bei allen Angehörigen einer Spezies, Gattung oder Familie auf. Sie sind dann als speziestypisch usw. anzusehen:

Unabhängig von individuellen Titerschwankungen kann z.B. ausgesagt werden, daß alle Zebras gegen Guanako höhere Titer als gegen Schafe haben. Zebras haben gegen Schwein und Ratte sehr hohe und gegen Känguruhs und Schafe niedrige Antikörperspiegel. Diese Aussagen sind charakteristisch für die ganze Spezies Zebra. Weitere Beispiele sollen diese spezies- oder familientypischen Eigenheiten im Titerverlauf erläutern:

Primaten: Die Titer gegen Erythrozyten der Hunde- und Katzenartigen sind durchwegs hoch, desgleichen die Lymphozytotoxine gegen Fuchs. Dieselben Seren liefern negative Ergebnisse mit Frettchenzellen (Tab. 2).

Raubtiere: Im Gegensatz zu den Hundeartigen lassen sich bei den Katzenartigen keine komplementbindenden Antikörper nachweisen. Hirschzellen werden durch Raubtierseren wesentlich stärker agglutiniert als die Zellen anderer Wiederkäuer (Tab. 2).

Unpaarhufer: Die Pferde unterscheiden sich von den anderen Equiden durch das völlige Fehlen komplementbindender Antikörper (Tab. 5). Die Seren aller Equiden agglutinieren die Zellen der Hornträger kaum (Tab. 2).

Paarhufer: Im Gegensatz dazu werden die Zellen der Equiden von den Seren der Hornträger auffallend stark agglutiniert. Die Seren der Schweine waren in den Agglutinationsversuchen fast immer stark positiv, in den komplementabhängigen Tests nur mit Raubtierlymphozyten (Tab. 4).

3. Einfluß der Agglutinabilität auf die Titerhöhe

Nicht nur das Auftreten der PNAK ist in manchen Fällen charakteristisch für bestimmte Tiergruppen (voriges Kapitel), sondern auch das Verhalten der Antigene in der Agglutination zeigt Besonderheiten, die typisch für die ganze Spezies sind: Einige Antigene liefern durchwegs negative Ergebnisse, auch mit sonst hochtitrigen Seren. Dazu gehören:

Gorilla-Erythrozyten: nur in wenigen Fällen tritt eine geringfügige Agglutination ein.

Rinder-Erythrozyten: Sie werden nur von wenigen Seren (Mensch 0, Meerkatze, Katze 1, Kreishornschaf 2) schwach agglutiniert.

Maultierhirsch: Im Gegensatz zu den Erythrozyten der Edelhirsche reagieren mit den Zellen dieses Tieres nur sehr wenige Seren.

Leukozyten: Die Versuche mit Zellen von Auerochs und Ratte ergaben fast nur negative Resultate.

Auffallend hohe Titerwerte wurden mit den Erythrozyten folgender Tiere festgestellt: Pferd, Kaninchen und Nager.

3.2.5. Einfluß der verschiedenen Testverfahren auf die Titerhöhe

Im vorigen Kapitel wurde bereits deutlich, daß aus den Ergebnissen der verschiedenen Methoden widersprüchliche Schlüsse über den Gehalt an PNAK gezogen werden können: Schweineseren würden nach den Resultaten der KBR als arm an PNAK gelten. In der folgenden Tabelle 10 sind Beispiele für derartige Differenzen zwischen den einzelnen Testverfahren zusammengestellt.

Tabelle 10: Beispiele für deutlich positive (+) und für negative (-) Ergebnisse, die in demselben, links außen angegebenen Serum mit verschiedenen Methoden gefunden wurden (unter Verwendung der Tab. 2-5).

Serum:	HAGGL	LAGGL	LCT	KBR
Me A,B,AB,0	+	+		-
Kat 1, 2	+			-
Pferd, Prz	+		(-)	-
Schwein	+	+	(+)	-
Rind	+			-
Elen	+		-	-
Sib. Steinbock	+	(+)	+	-
Kaninchen	(+)			+
Nager	-	+		(+)

Die größten Differenzen bestehen zwischen den Ergebnissen der Agglutinationsverfahren (HAGGL, LAGGL) und der komplementabhängigen Verfahren (LCT, KBR). Einen Eindruck von den Beziehungen der Titer der HAGGL, LAGGL, LCT und der KBR untereinander vermittelt die Abbildung 14.

Abbildung 14 zeigt zusammenfassend, daß die "Durchschnittstiter", die in jeder Tiergruppe mit den vier verschiedenen Methoden gemessen wurden, keine Korrelation zueinander besitzen, die sich in einem parallelen Kurvenverlauf äußern würde.

Eine Aussage über den Gehalt eines Serums an PNAK anhand der Ergebnisse eines einzelnen Tests ist angesichts der großen Titerunterschiede zwischen den einzelnen Verfahren nicht möglich.

In Abbildung 15 sind die Titrationsergebnisse nach drei Methoden aus dem Versuch mit Tiger-Antigen miteinander verglichen. Die Titer der Hämagglutinine, Lymphozytotoxine und der komplementbindenden Antikörper zeigen keinerlei Beziehung, mit folgenden Ausnahmen:

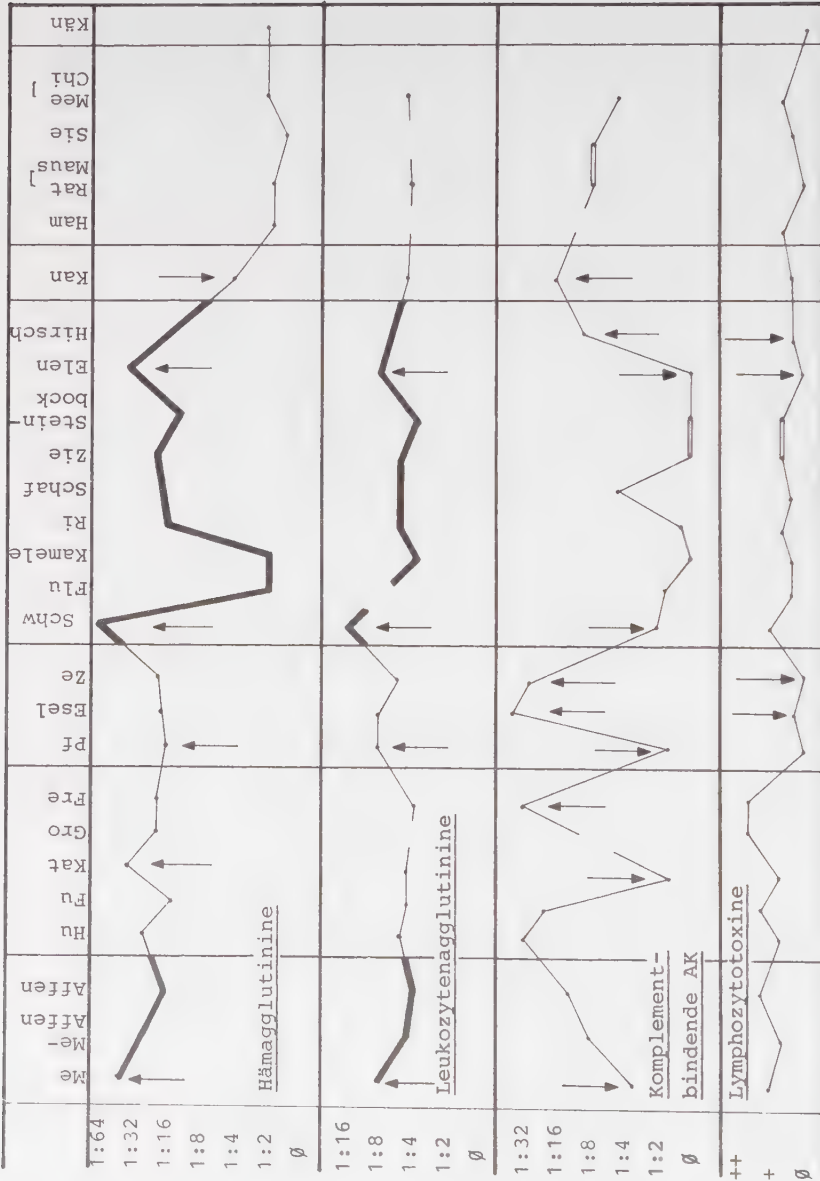


Abb. 14: Vergleich der Mittelwerte (ohne Standardabweichung) der Titer von hämagglutinierenden, leukoagglutinierenden, komplementbindenden und lymphozytotoxischen PNAK gegen alle getesteten Antigene in den Seren der untersuchten Gattungen bzw. Familien (obere Reihe). Korrelation nur zwischen HAGGL und LAGGL bei einigen Spezies (Primaten, Paarhufer: **—**)
Zum Teil bestehen deutliche Titerdifferenzen zwischen den Methoden (mit Pfeilen besonders gekennzeichnet).

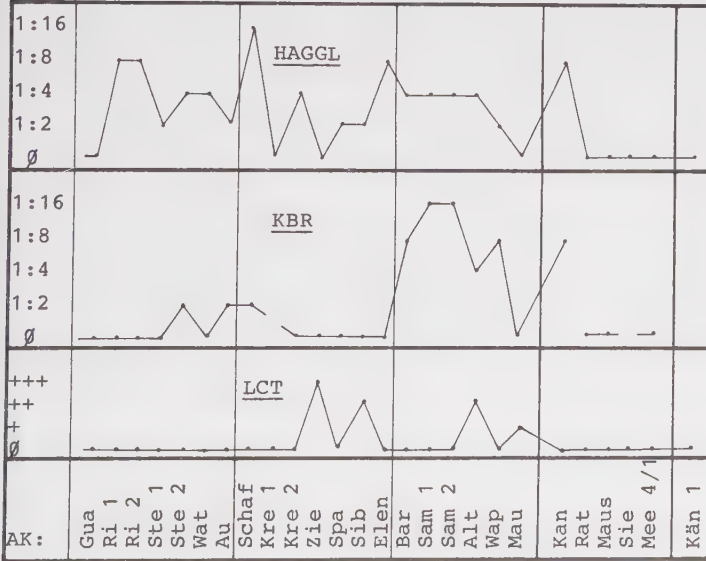
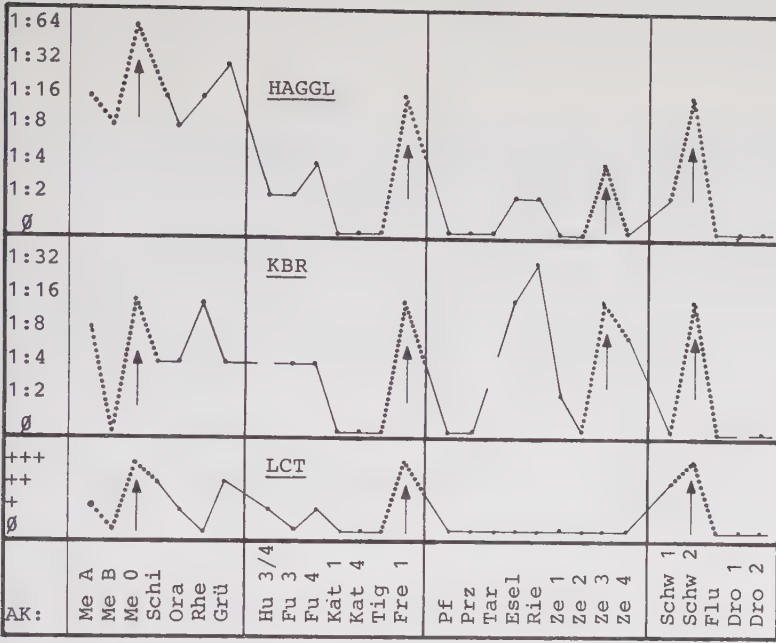


Abb.15: Vergleich der Titer der hämagglutinierenden, komplementbindenden und lymphozytotoxischen PNAK gegen Tigerantigen in den unten angegebenen Seren. Nur an einigen Stellen zeigen die Titerkurven Korrelation zueinander; meist verlaufen sie unabhängig voneinander. Nähere Erläuterungen im Text.

Die Kurven ähneln sich im Bereich der Mensch-, Frettchen- und Schweineseren (punktierte Linie).

Bei Mensch 0, Frettchen 1 und Schwein 2 wurden mit allen Methoden besonders hohe Titer gemessen (Pfeil).

Außerdem ist zu sehen, daß Zebra 3 nicht nur in der Hämagglutination, sondern auch in der Komplementbindungsreaktion sich durch hohe Antikörperkonzentrationen auszeichnet (vgl. auch Abb. 12, Tab. 5).

3.3. Spezielle Auswertung im Hinblick auf die zoologische Verwandtschaft

Im vorangehenden Kapitel wurde untersucht, inwieweit der Titer der PNAK von variablen und konstanten Faktoren und von der Art der verwendeten Testmethode beeinflußt wird. Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit der Beziehung zwischen den PNAK und der zoologischen Systematik.

3.3.1. Abhängigkeit der Titerhöhe vom Verwandtschaftsgrad innerhalb der Ordnung

Mit Ausnahme der Autoantikörper und der Isoagglutinine bei den Primaten und einigen Paarhufern werden gegen arteigenes Antigen und das nahverwandter Tiere derselben Gattung fast nie PNAK gefunden (Tab. 2 - 5). Innerhalb der Familien liegen nur niedrige Titer vor (bis zu 1:16 - 1:32 z.B. bei den Primaten).

Gegen entfernte Mitglieder einer Ordnung lassen sich bisweilen schon hohe Antikörpertiter nachweisen, die den in Seren fremder Ordnungen gemessenen Titern entsprechen (z.B. 1:128 Katzen-serum gegen Frettchenerythrozyten oder 1:256 Schweineserum gegen Hirschzellen).

Abbildung 16 zeigt graphisch, daß die Titerhöhe mit der zoologischen Verwandtschaft korreliert ist. Der Titer der PNAK gegen Mitglieder der gleichen Art oder Gattung ist nicht meßbar oder sehr niedrig, steigt gegen gattungsfremde, aber noch der Familie zugehörige Spezies und weiter gegen familienfremde Spezies an. Er ist am höchsten gegen die weit entfernten Mitglieder der Ordnung, von einigen Ausnahmen abgesehen (Frettchen-AK gegen Hund, Rhesus- und Meerkatzen-AK gegen Mensch, Schimpanse).

3.3.2. Verhalten des Durchschnittstiters der PNAK außerhalb der Ordnung

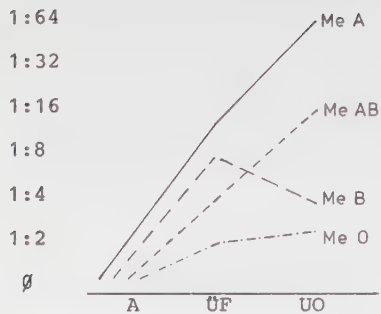
In Seren fremder Ordnungen werden höhere Titer als innerhalb der jeweils antigen-eigenen Ordnung gemessen (vgl. z.B. Tab.2). Man kann die fremden Ordnungen nach der durchschnittlichen Titerhöhe der PNAK gegen bestimmte Spezies oder Gattungen anordnen.

Diese Reihenfolge der Ordnungen ist für jede Antigengruppe typisch und gilt für die meisten Tiere dieser Gruppen:

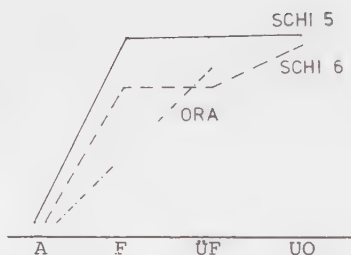
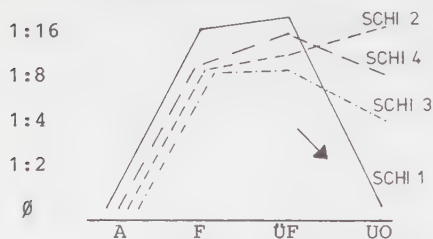
Für alle Schafe und Ziegen (Hornträger) lautet die Anordnung nach der Titerhöhe Unpaarhufer - Raubtiere - Primaten, für die Unpaarhufer lautet sie Raubtiere - Primaten - Paarhufer. Primaten haben immer höhere Titer gegen Raubtiere als Equiden und Paarhufer, gegen Hirschzellen dagegen liegen die Titer bei den Raubtieren höher als bei Primaten und Unpaarhufern. Die für jede Antigengruppe typische Reihung der fremden Ordnungen nach dem Gehalt an PNAK ist in Abbildung 17 graphisch dargestellt.

PRIMATEN:

Antigen: Mensch

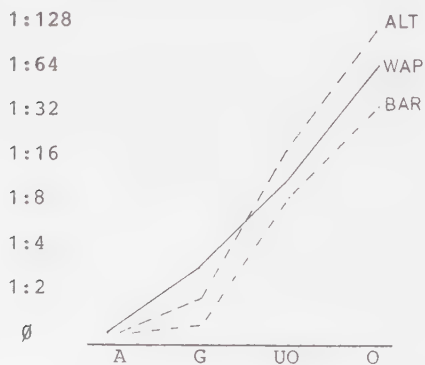


Antigen: Menschenaffen

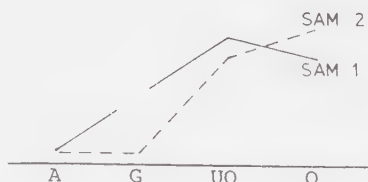


PAARHUFER:

Antigen: Hirsche



Antigen: Hirsche



PRIMATEN:

Antigen: Mensch

1:128

1:64

1:32

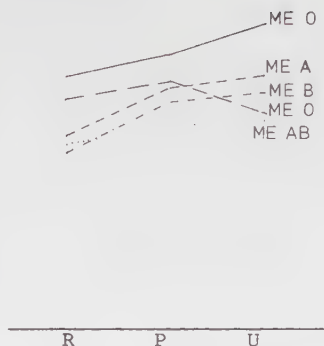
1:16

1:8

1:4

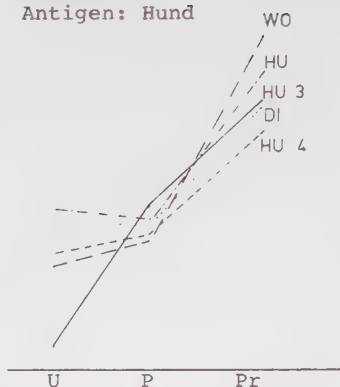
1:2

Ø



RAUBTIERE:

Antigen: Hund



RAUBTIERE:

Antigen: Fuchs

1:32

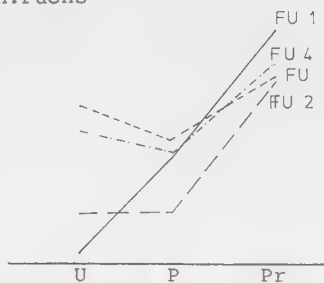
1:16

1:8

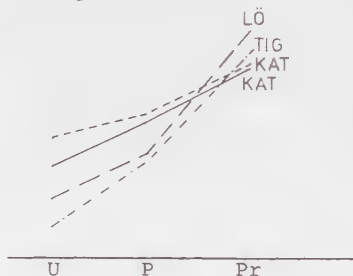
1:4

1:2

Ø



Antigen: Katze



UNPAARHUFE:

Antigen: Zebra, Esel

1:256

1:128

1:64

1:32

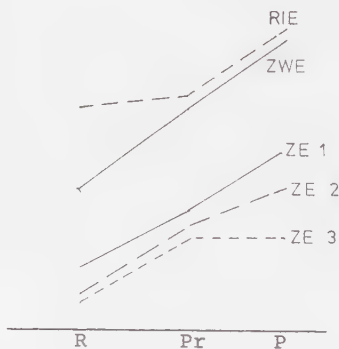
1:16

1:8

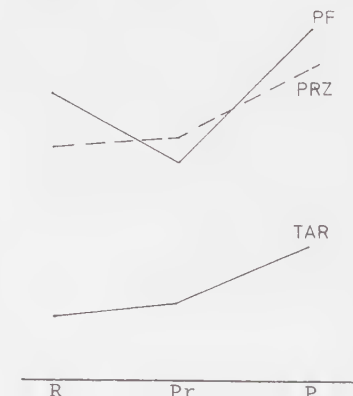
1:4

1:2

Ø

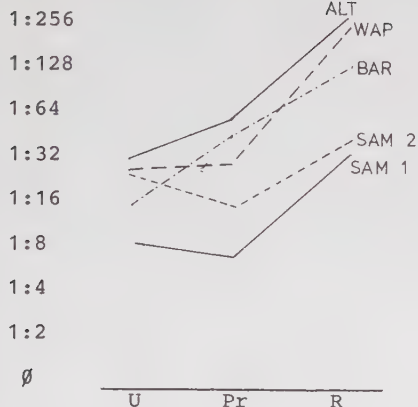


Antigen: Pferd



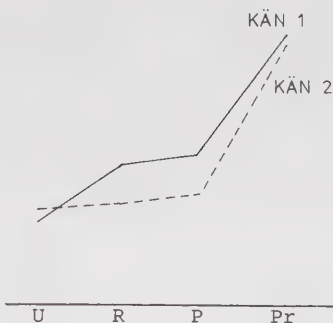
PAARHUFER:

Antigen: Hirsche

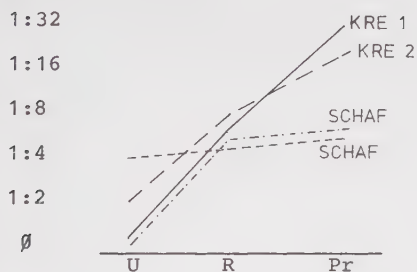


BEUTELTIERE:

Antigen: Känguruhs



Antigen: Schafe



Antigen: Ziegen

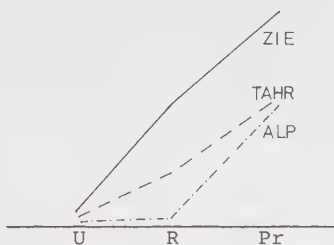


Abbildung 17:

Für einzelne Antigene aus den Ordnungen Primaten, Raubtiere, Unpaarhufer, Paarhufer und Beuteltiere wurden aus den Einzeltitern der Tabelle 2 die Titermittelwerte (ohne Standardabweichung) aller Seren der einzelnen Ordnungen errechnet. Nach der Höhe dieses Durchschnittstiters lassen sich die jeweils antigen-fremden Ordnungen einreihen (U = Unpaarhufer, R = Raubtiere, P = Paarhufer, Pr = Primaten). Diese Reihenfolge ist für die Antigene verschiedener Tiergruppen unterschiedlich, für die Antigene innerhalb einer Tiergruppe jedoch einheitlich: die Titerkurven steigen bei richtiger Anordnung von links nach rechts an. Im Gegensatz zum Kurvenverlauf in Abbildung 16 sind hier Beziehungen zur zoologischen Systematik nicht zu finden.

Innerhalb der Ordnungen war der Titeranstieg in enger Beziehung zur zoologischen Entfernung gestanden (vgl. Abb. 16). Eine Korrelation zwischen dem Titer der PNAK außerhalb der Ordnung und den verwandtschaftlichen Beziehungen der Ordnungen besteht nicht: die Anordnung ist für Hornträger-Antigen und für Hirsch-Antigen verschieden, obwohl beide Tiergruppen zur Ordnung Paarhufer gehören (Abb. 17). Die mit den Unpaarhufern als Huftiere zusammengefaßten Paarhufer haben gegen diese nahverwandte Ordnung höhere PNAK-Titer als gegen Raubtiere und Primaten (Abb. 17).

Tabelle 11 enthält die Titer aller Hämagglutinine, die durchschnittlich in den Seren der untersuchten Gattungen bzw. Familien gemessen wurden. Die Antigene sind entsprechend gruppenweise zusammengefaßt. Analog zu Abbildung 16 ist zu sehen, daß in der Diagonalen (innerhalb der Spezies) nur in Ausnahmefällen (Iso-AK!) PNAK gefunden werden. Neben der Diagonalen sind die mittleren Titer angeordnet, die innerhalb der Ordnungen gefunden werden. In Anlehnung an Abbildung 17 wurden die Ordnungen so aufgestellt, daß die hohen Titerwerte möglichst von der Diagonalen entfernt liegen.

Als Ausnahmen sind zu beachten 1. Antigene, gegen die besonders wenig PNAK gemessen wurden (Rinder), 2. Antigene, gegen die besonders hohe Titer vorliegen (Schwein, Pferd, Nager, Känguruh) und 3. Tiergruppen mit auffallend hohen bzw. niedrigen Titern der PNAK (Schwein bzw. Dromedar, Flußpferd, Nager und Känguruh).

Die Werte für Frettchenantigen differieren deutlich von den sonst einheitlichen Raubtierantigenen, vor allem bei Primaten, Raubtieren und Equiden. Entsprechend unterscheiden sich die Titer gegen Antigen der Nichtwiederkäuer und der Hirsche von den Titern gegen die anderen Paarhufer. Diese Unterschiede entsprechen genau den verwandtschaftlichen Beziehungen (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 11: Durchschnittstiter (abgerundete Mittelwerte aus Tabelle 2) aller PNAK, die in den einzelnen Gattungen bzw. Familien gegen alle Erythrozytenantigene dieser Gruppen bestimmt wurden. Die Titer sind mit ihren Reziprokwerten angegeben. Besonders zu beachten sind:

1. negative Werte in der Diagonalen,
2. die niedrigen Titer gegen Rinderantigen (+),
3. die hohen Titer gegen manche Spezies (++),
4. die niedrigen Titer der PNAK in Nagerseren (+++) und anderen.

AG:	AK:	Me	Me-Affen	Affen	Hu	Fu	Kat	Gro	Fre	Pf	Esel	Ne-bras	Schw	Flu	Dro	Rind	Schaf	Zie	Stb	Elef	Hir-sche	Kan	Ham	Rat/	Maus	Sie	+++	Mee	Kän
Me		24	8	24	16	16	48	48	16	48	128	64	192	3	2	32	32	128	16	48	20	4	-	-	1	-	1	2	
Me-Aff.		48	3	8	2	2	8	16	128	12	12	16	96	3	-	32	8	48	8	4	16	2	-	1	-	2	2	2	
Hu, Wo		128	48	48	-	-	4	2	-	2	4	8	32	-	-	2	12	3	12	4	4	2	2	-	1	-	-	-	
Fu		24	16	16	-	-	-	-	4	1	3	16	16	-	-	4	4	4	2	12	4	2	2	-	-	-	3	-	
Kat		24	12	8	2	3	1	1	12	3	4	4	24	-	2	8	8	3	3	16	8	4	4	-	-	-	4	-	
Gro		32	24	24	3	2	1	-	12	1	3	2	12	1	-	4	4	1	2	8	3	4	4	-	-	-	-	-	
Fre		-	3	-	48	8	64	-	-	16	24	16	64	2	12	16	16	8	8	16	12	12	-	-	-	1	-	1	
Pf ++		48	8	8	32	48	32	64	4	-	8	4	256	16	24	128	192	96	192	256	128	4	-	-	-	-	-	3	
Esel		64	8	8	16	65	12	-	16	-	-	-	48	6	24	128	128	32	128	32	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ze		6	-	-	3	1	1	-	-	-	1	-	24	-	6	16	4	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Schw		192	96	48	256	32	24	48	-	8	8	24	-	-	1	6	12	4	4	2	4	3	-	-	-	-	-	-	
Flu		96	32	12	1	8	16	16	16	16	12	3	96	-	1	2	24	12	-	4	8	12	1	-	-	-	-	-	
Kamele		6	3	12	24	6	3	16	16	8	3	32	64	-	-	1	4	16	-	-	32	3	-	-	-	-	-	-	
Rinder +		2	2	2	-	2	4	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Schafe		16	8	12	12	1	8	8	8	-	-	3	12	-	8	-	1	1	4	3	2	2	-	1	-	-	-	-	
Zie, Stb		12	3	4	3	4	4	-	-	-	-	8	8	-	6	-	-	-	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	
Hirsche		32	32	24	128	48	256	16	16	32	4	16	96	-	6	8	16	16	3	8	1	12	4	-	-	-	2	-	
Kan ++		128	128	64	4	12	16	8	-	16	24	4	64	-	4	16	64	32	32	64	48	-	-	-	-	1	4	-	
Mee ++		24	16	6	32	3	6	-	-	24	16	16	48	2	1	12	8	12	4	16	24	8	-	-	-	-	-	-	
Rat ++		64	64	24	64	64	24	64	16	128	32	128	512	8	1	6	48	32	12	8	48	16	-	4	-	1	-	-	
Kän ++		192	64	24	2	1	24	-	-	4	6	2	48	1	1	4	8	12	16	3	8	1	-	-	-	-	-	-	

In Tabelle 12 sind, ausgehend von Tabelle 11, die Durchschnittstiter aller in den einzelnen Ordnungen gemessenen Hämagglutinine gegen alle Antigene dieser Ordnungen angegeben. Die Reihenfolge der Ordnungen wurde so gewählt, daß der Titer von der Diagonalen nach außen hin ansteigt. Die hohen Werte in der Diagonalen bei den Primaten sind durch Iso-Antikörper bedingt.

Raubtier- und Beuteltierantigen werden nur von Primatenserum stark agglutiniert. Nagetiere und Känguruhs lassen sich in das Schema der Tabelle wegen des Fehlens starker PNAK schlecht einordnen.

Tabelle 12: Durchschnittstiter (abgerundete Mittelwerte aus Tab. 2) aller PNAK, die in den Seren der untersuchten Ordnungen gegen alle Erythrozytenantigene dieser Ordnungen bestimmt wurden (Titer mit den Reziprokwerten angegeben). Die Titer steigen von der Diagonalen nach außen hin an. Ausnahmen: Isoantikörper bei den Primaten, niedrige Titer allgemein bei Nagern und Känguruhs.

Pr = Primaten, R = Raubtiere, U = Unpaarhufer, P = Paarhufer, N = Nager und Kaninchen, B = Beuteltiere.

AK in Seren von:	Pr	R	U	P	N	B
Pr-AG	<u>24</u>	24	32	32	2	2
R-AG	32	<u>4</u>	8	8	2	-
U-AG	24	24	<u>2</u>	96	1	3
P-AG	24	48	12	<u>8</u>	2	-
N-AG	96	24	48	32	<u>3</u>	1
B-AG	128	8	4	8	-	-

3.3.3. Parallelverhalten von Seren in der Agglutination bei enger zoologischer Verwandtschaft

Die großen, unregelmäßigen, von anderen Seren unabhängigen Titterschwankungen, die bei jedem Serum gefunden werden, sind aus Tab. 2 - 5 ersichtlich. In den Abbildungen 12 und 13 ist zu erkennen, daß Zebra- und Kreishornschafseren bedeutende Höhenunterschiede zwischen ihren Titerkurven zeigen. Die Verlaufsrichtung der Kurven ist jedoch meist ähnlich oder sogar parallel. Manche Tiere besitzen höhere PNAK-Titer als ihre Artgenossen gegen alle Antigene: das erklärt den gleichmäßigen Niveau-Unterschied der Serumkurven.

Die Parallelität der Kurven ist bedingt durch das Vorkommen gleichartiger PNAK in den verglichenen Seren. Sie ist, wie die folgenden Abbildungen zeigen, besonders deutlich bei Artgenossen.

Abbildung 18 zeigt, daß zwischen den Serumkurven von Pferd und Przewalzkippferd eine gute Korrelation besteht. Auffallend sind die niedrigen Titer gegen Hunde- und Katzenartige und die hohen Titer gegen Hirsch- und Nagerantigen.

Einen den Pferdeseren sehr ähnlichen Verlauf haben die Seren Esel und Riesenesel (Abbildung 19). Sie besitzen aber keine PNAK gegen Gorilla; der Titer gegen Pferd ist deutlich positiv (1:16 - 32) - (Isoantikörper?). In der Abbildung ist das Parallelverhalten der zwei Seren gut zu erkennen.

Typische Niveau-Unterschiede im Kurvenverlauf der Equidenseren bestehen nur bei den Pferdeseren. Die PNAK des Przewalzkippferdes liegen höher als die des Pferdes. Ähnliche Phänomene sind im Kapitel 3.2.4.1. beschrieben.

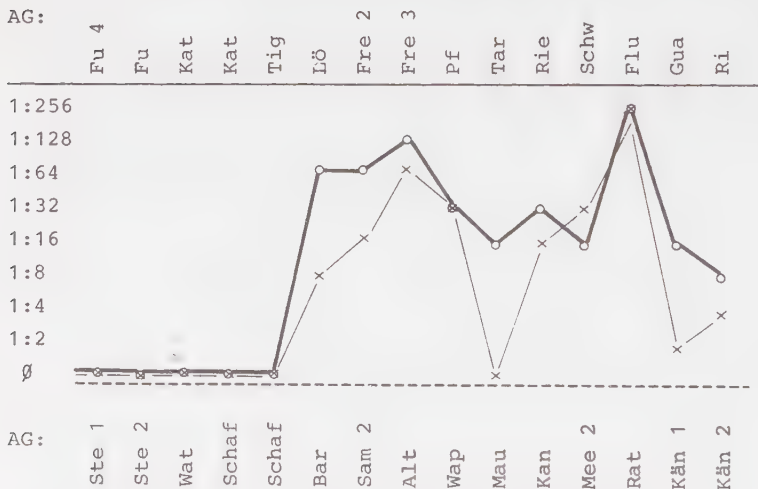
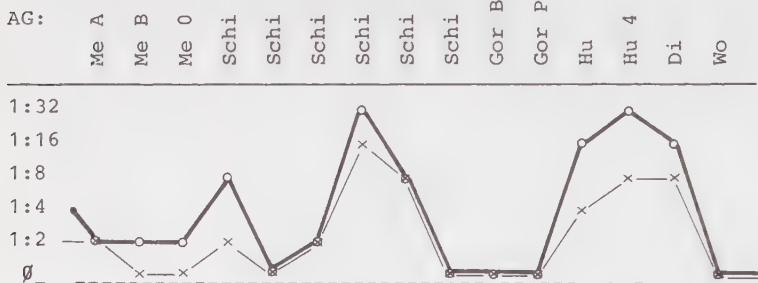


Abb.18: Vergleich der Titerkurven der Hämagglutinine in zwei Pferdeseren (Pferd: x—x, Przewalskipferd: o—o) getestet mit den unten angeführten Antigenen. Die Kurven verlaufen in vielen Fällen etwa parallel: die Seren haben ein ähnliches Antikörpergemisch. Die Titer des Przewalskipferdes liegen etwas höher als die des Pferdes (vgl. auch Kap. 3.2.4.1.).

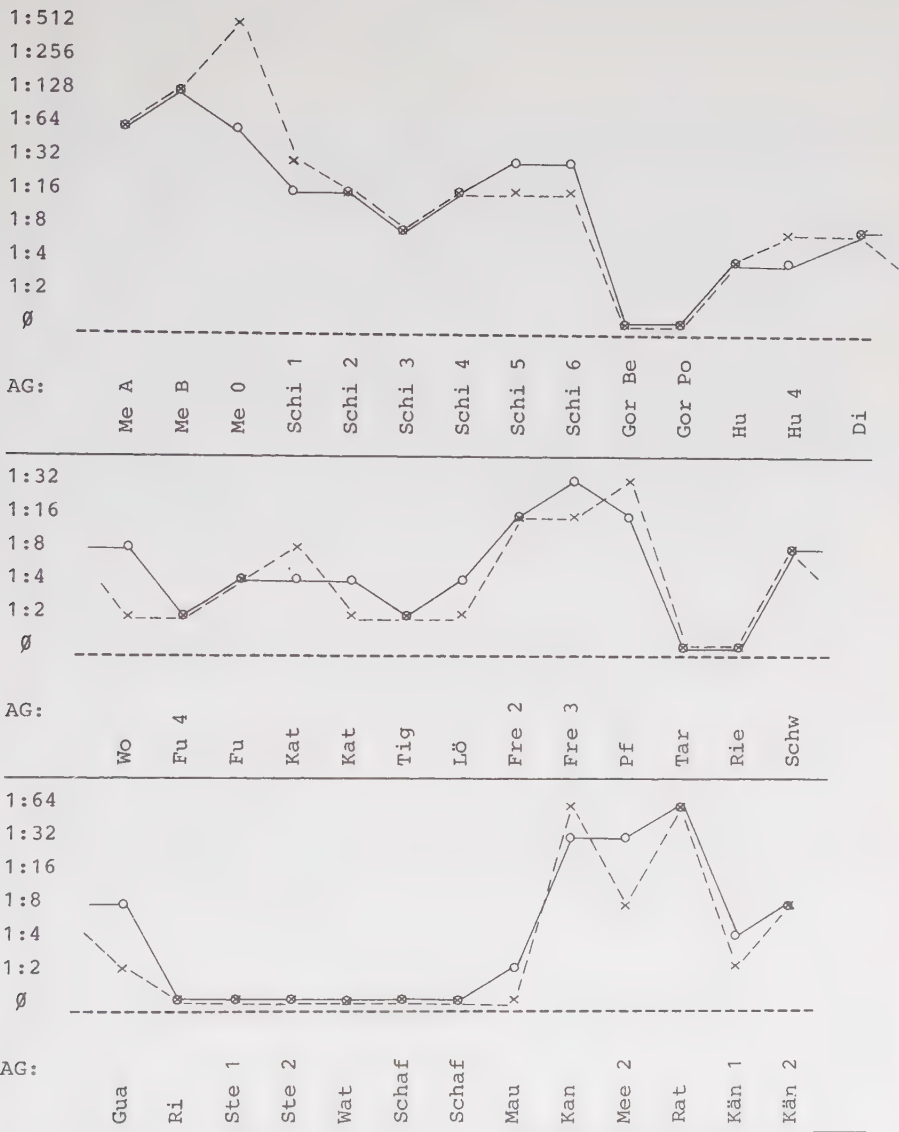


Abb.19: Vergleich der Titerkurven der Hämagglutinine in zwei Esels-seren (Esel: x---x, Riesenesel: o---o), getestet mit den unten angeführten Antigenen. Ähnlicher Verlauf der Kurven weist auf das Vorkommen ähnlich reagierender PNAK in beiden Seren hin.

Ein nahezu identischer Kurvenverlauf mit minimalen Titerdifferenzen besteht bei den Rinderseren (Abbildung 20). Der PNAK gegen das Speziesantigen Schimpanse hat den Titer 1:16, mit zusätzlichen Determinanten bei Schi 2 bis 6 (Blutgruppe A) reagieren weitere PNAK mit dem Titer 1:128. Deutliche Parallelität weisen auch die Kurven der beiden Katzenseren auf (Abbildung 21). Katze 1 besitzt höhere PNAK als Katze 4.

Die Titerunterschiede zwischen beiden Katzenseren treten vor allem bei Primaten- und Känguruh-Antigen in Erscheinung. In analoger Weise ist in Abbildung 22 das Parallelverhalten der Schweineseren dargestellt. Beide Seren haben einen vergleichbaren Gehalt an PNAK. Besonders hohe Titer bestehen gegen Primaten, Equiden, Hirsche und Nager.

3.3.4. Parallelverhalten bei der Agglutination roter Blutkörperchen als Zeichen einer engen zoologischen Verwandtschaft

Im vorigen Kapitel wurde gezeigt, daß die Titerkurven der PNAK in Seren von Artgenossen auffallend ähnlich verlaufen. Im folgenden wird demonstriert, daß auch die Antigene, mit denen die PNAK reagieren, bei Artgenossen ein deutliches Parallelverhalten aufweisen.

In Tabelle 2 ist zu sehen, daß zum Beispiel gegen Schimpanse 4 und 5 fast immer gleiche Antikörpertiter in den einzelnen getesteten Seren bestehen. In graphischer Anordnung wie in Abbildung 23 ergibt sich, daß die PNAK-Titer der einzelnen Seren gegen alle Schimpansen nur in einem relativ schmalen Bereich von meist ein oder zwei Titerstufen voneinander abweichen. Die oft parallel, zum Teil auch identisch verlaufenden Kurven der Schimpansen-Antigene ordnen sich so zu einem Band an (schraffierter Bereich). Lediglich die Kurve für

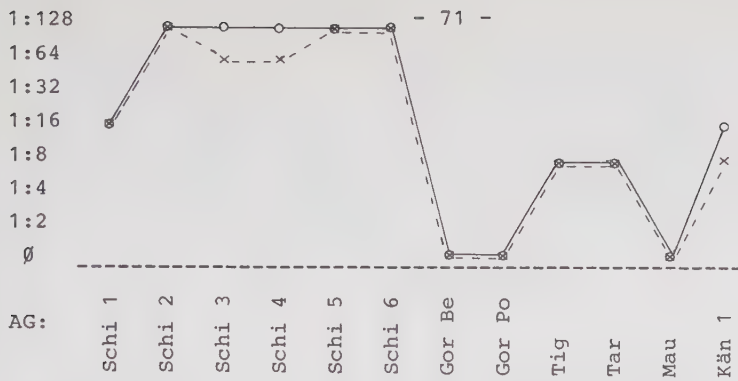


Abb.20: Vergleich der Titerkurven der Hämagglutinine in zwei Rinder-seren (Ri 1: o—o, Ri 2: x---x), getestet gegen die unten angeführten Antigene. Der fast identische Verlauf beider Kurven ist Ausdruck des Gehaltes an gleichen PNAK in beiden Rinderseren. Die hohen Titer gegen die Schimpansen 2-6 sind durch Anti-A-Antikörper bedingt.

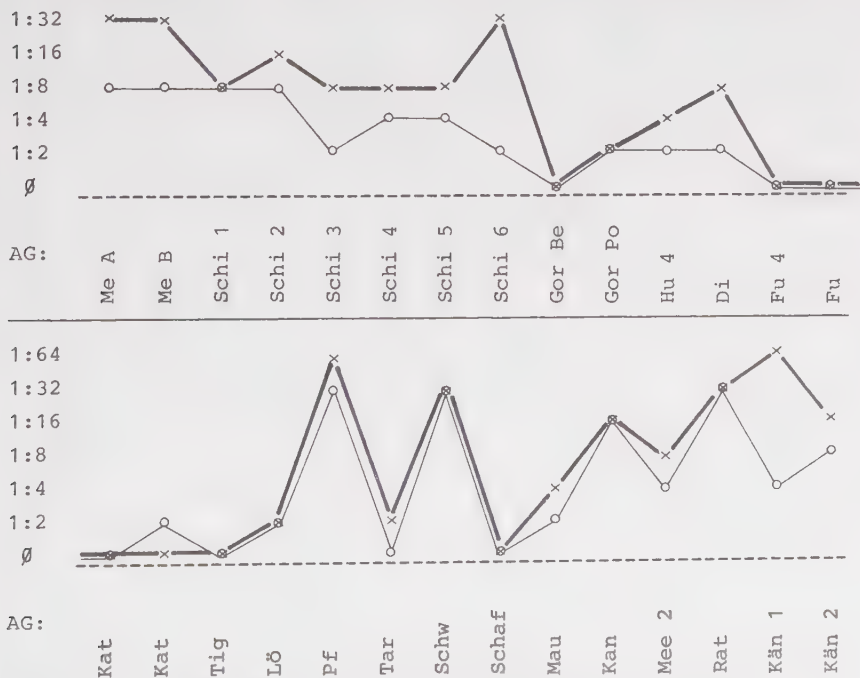


Abb.21: Die Titerkurven der zwei Katzenserien (Kat 4: o—o, Kat 1: x—x) weisen eine gute Übereinstimmung in ihrem Verlauf auf (Ausnahme: PNAK gegen Primaten und Känguruhs). Die Titer von Katze 1 liegen höher als die von Katze 4 (vgl. Kap. 3.2.4.1.).

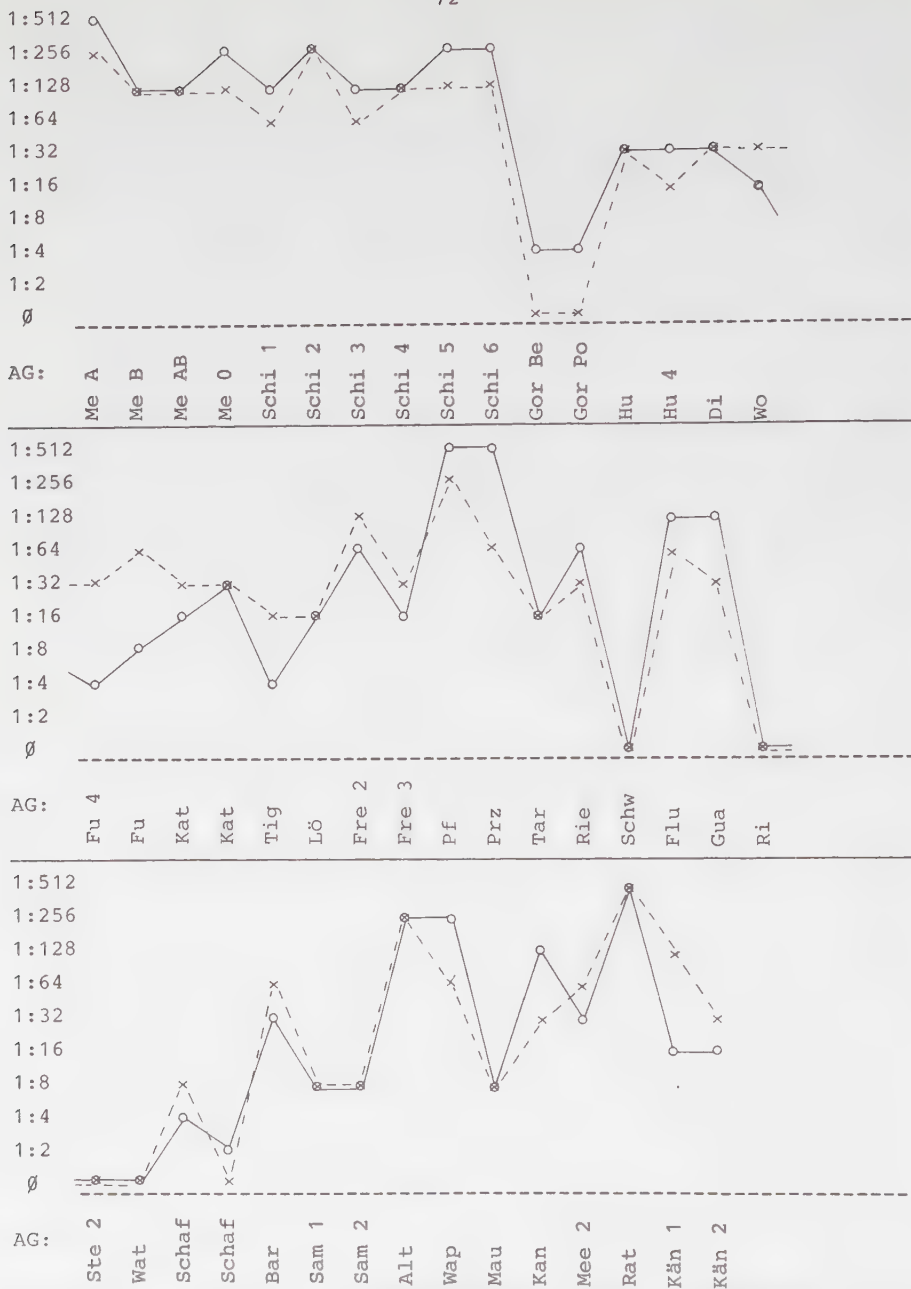


Abb.22: Vergleich der HAGGL-Titerkurven in zwei Schweineseren (Schw 1: —○—, Schw 2: x---x), getestet mit den unten angegebenen Antigenen. Es besteht auffallende Korrelation im PNAK-Gehalt in beiden Seren. Sehr hohe Titer gegen Primaten, Equiden, Hirsche und Nager.

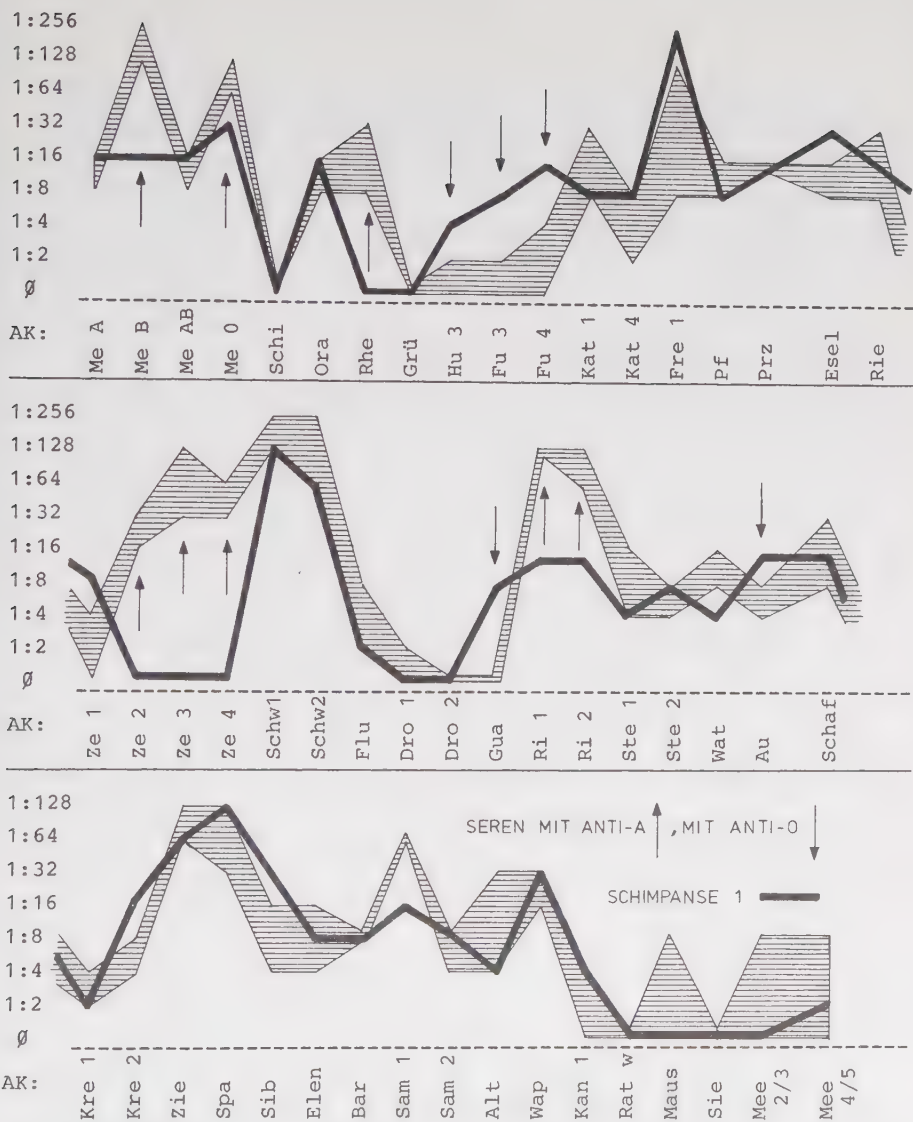


Abb.23: Die Kurven der Antigene Schimpanse 2 bis 6 weisen fast identischen Verlauf auf (vgl. z.B. Abb.24) und ordnen sich in Form eines schmalen Bandes an (■). Ursache dafür ist die ähnliche Antigenausstattung der Erythrozyten (u.a. Blutgruppe A). Die Kurve für Schimpanse 1 verläuft an einigen Stellen anders: Schimpanse 1 besitzt andere antigene Determinanten (u.a. Blutgruppe 0). In Zebra, Rinder- und Rhesusseren sind Anti-A-Antikörper wirksam, in Hunde-, Fuchs- und Guanakoserum Anti-0-Antikörper (Pfeile). Die Seren sind unten angegeben.

Antigen des Schimpansen 1 zeigt an einigen wenigen Stellen einen deutlich anderen Verlauf (Pfeil). Das erklärt sich mit der Zugehörigkeit dieses Tieres zur Blutgruppe 0. Außerdem beweist diese Erscheinung das Vorhandensein von Anti-A- bzw. Anti-0-Antikörpern in den Seren Mensch B, Mensch 0, Rhesus, Zebra 2,3,4, Rind 1,2 bzw. Hund 3, Fuchs 3,4, Guanako und Auerochs.

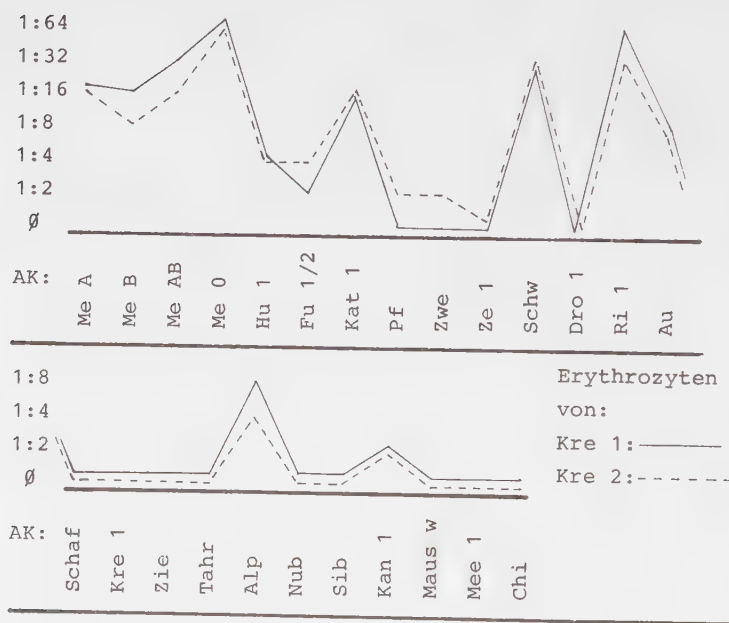


Abbildung 24: Agglutination von Kreishornschafererythrozyten durch die unten angegebenen Seren. Die durch Verbindung der Einzelwerte erhaltenen Kurven für Kreishornschaf 1 und Kreishornschaf 2 zeigen fast identischen Verlauf. Diese Erscheinung ist Ausdruck der großen Ähnlichkeit der Antigenzusammensetzung innerhalb einer Spezies.

Weitere Beispiele für das Parallelverhalten von Antigenen innerhalb einer Spezies sind:

Kreishornschafe (Abbildung 24). Hohe PNAK-Titer wurden nur in Mensch-, Schweine- und Rinderseren gefunden. Die Antigen-Kurven beider Tiere differieren um höchstens eine Titerstufe.

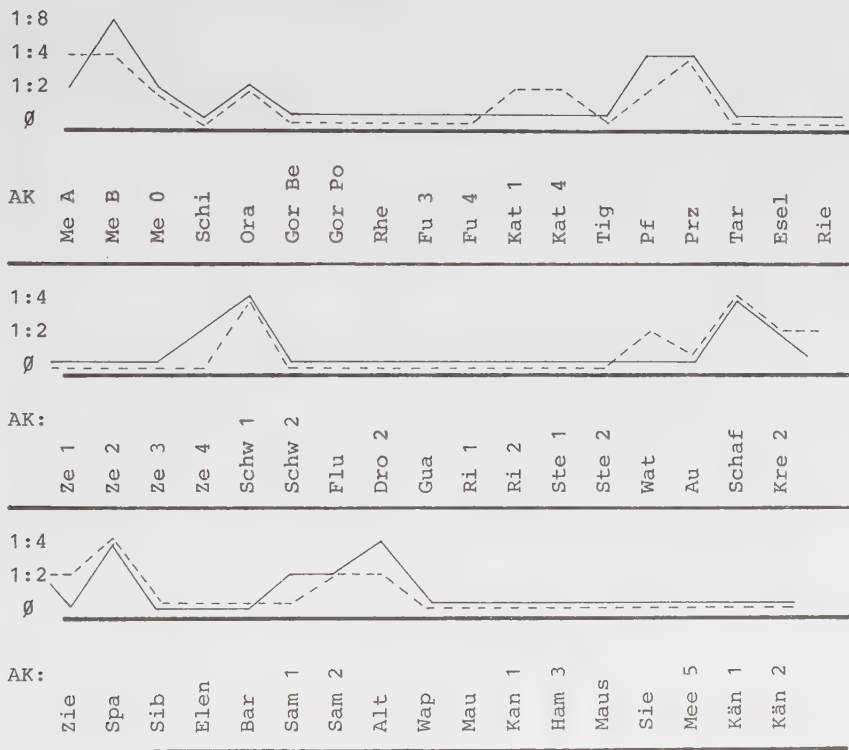


Abbildung 25: Agglutination von Gorillaerythrozyten. In den meisten Seren (unten angegeben) können keine PNAK gefunden werden. Der parallele Verlauf beider Kurven (Einzelwerte aus Tab. 2) ist auf die Anwesenheit einiger weniger gleichartiger Antigene bei beiden Gorillas (Bessy:—, Porgy:-----) und der entsprechenden PNAK vor allem in Primaten-, Pferde- und Paarhuferseren zurückzuführen.

Gorillas (Abbildung 25). Gorilla-Erythrozyten werden nur von wenigen Seren agglutiniert (Mensch, Katze, Pferd, Przewalskipferd, Schwein 1, Schafe, Ziegen, Hirsche). Die auffallende Parallelität beider Kurven ist auf das Auftreten bzw. Fehlen gleicher Antigene bei allen Gorillas zurückzuführen.

Känguruhs (Abbildung 26): Übereinstimmender Kurvenverlauf für die Erythrozyten beider Tiere. Beachtenswert sind die hohen PNAK-Titer in den Seren der höheren Primaten und der Schweine.

Hunde (Abbildung 27): Wieder besteht deutlich ähnlicher Verlauf der Kurven beider Hunde. Schwache Agglutination erfolgt durch Seren der Unpaarhufer und der meisten Paarhufer. Hohe Titer liegen vor in den Primaten-, Schweine- und Schafseren.

Rinder (Abbildung 28): Die Rindererythrozyten werden von den meisten Seren nicht agglutiniert. Titer können in einigen wenigen Seren gefunden werden (Primaten, Fuchs 2, Katze 1, Kreishornschaf 2, Hirsche).

In diesen Fällen zeigen die Antigene der vier Rinder wieder paralleles Verhalten in der Agglutination. Zellen des Watussirindes reagieren am häufigsten.

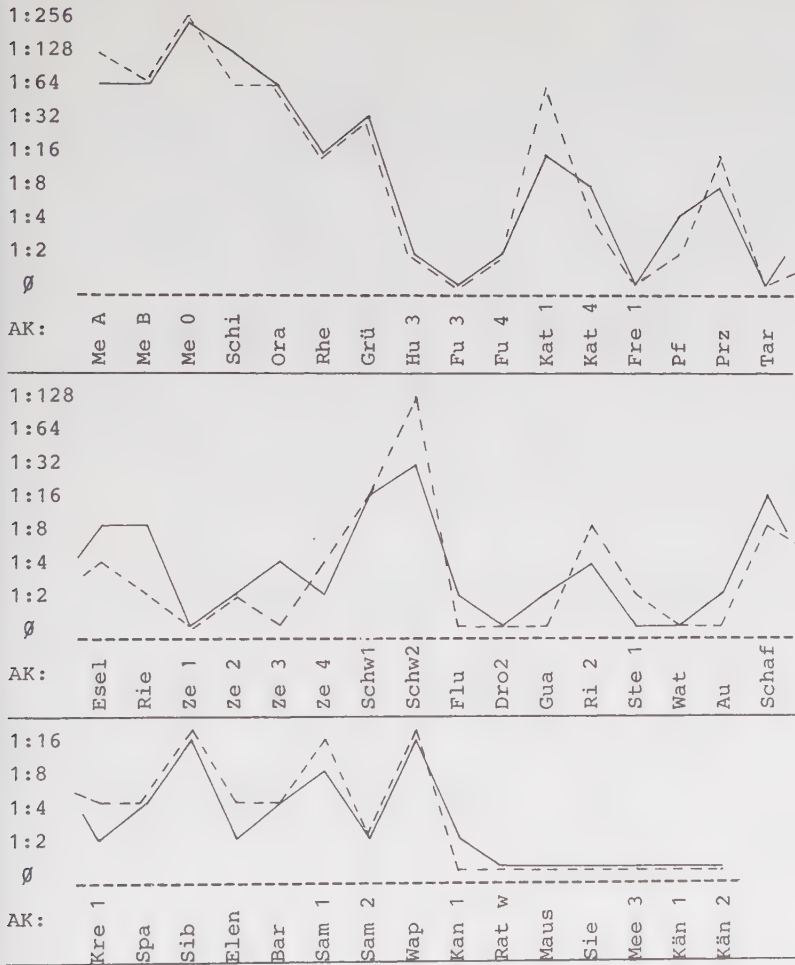


Abb.26: Agglutination von Känguruh-Erythrozyten durch die unten angegebenen Seren (aus Tab. 2). Die derselben Spezies zugehörigen Antigene zeigen ein sehr ähnliches Agglutinationsverhalten, was in der Parallelität der Kurven zum Ausdruck kommt.

Kän 1: -----, Kän 2: _____

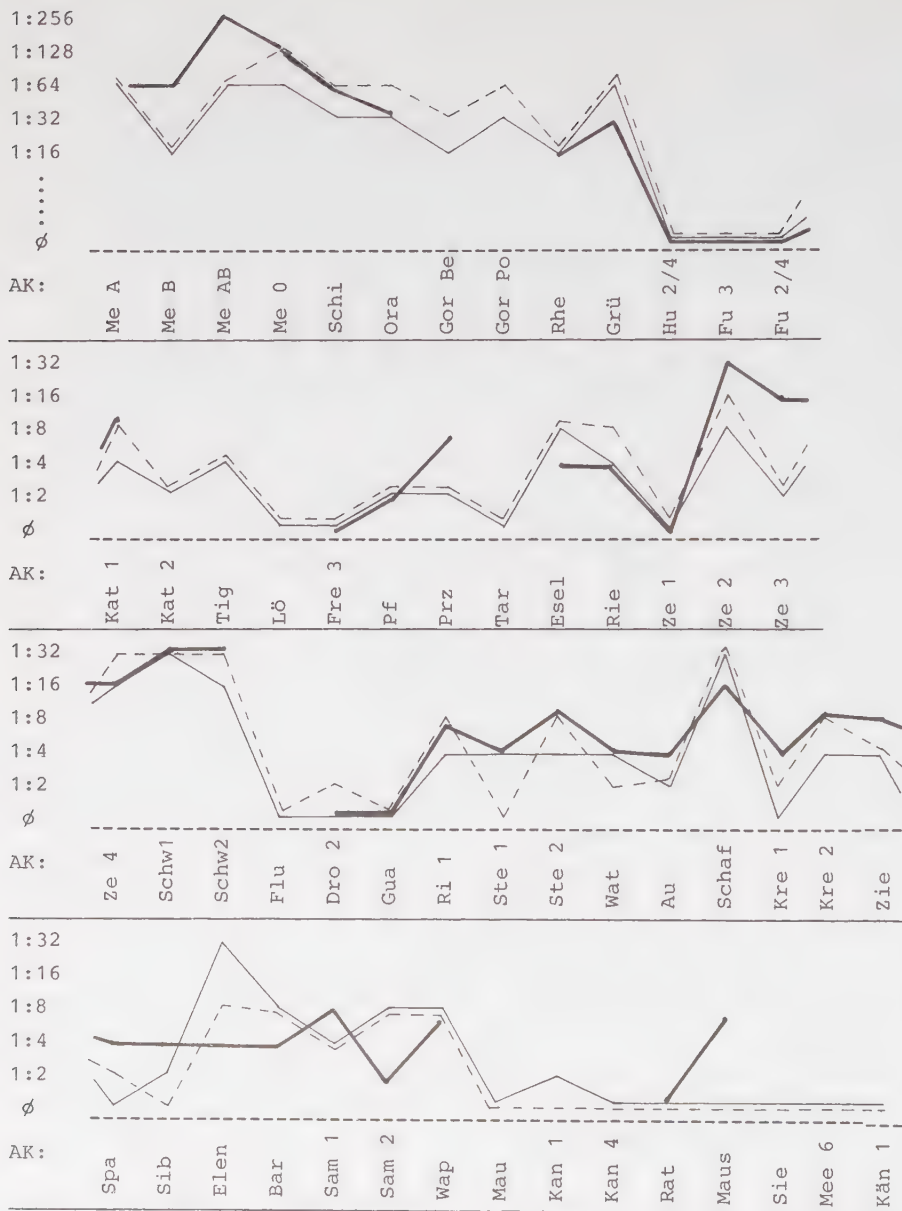


Abb.27: Agglutination von Hunde-Erythrozyten durch die unten angegebenen Seren. Auch bei dieser Spezies zeigen die Antigene (Hund 4: ———— Hund: ————— Dingo: - - - - -) ein gut übereinstimmendes Agglutinationsverhalten (vor allem Hund 4, Dingo mit der einzigen Ausnahme: Rinder-sen). Kurvenverlauf größtenteils identisch oder um nur eine Titerstufe differierend (meist wird dann Hund- und Dingo-Antigen besser agglutiniert).

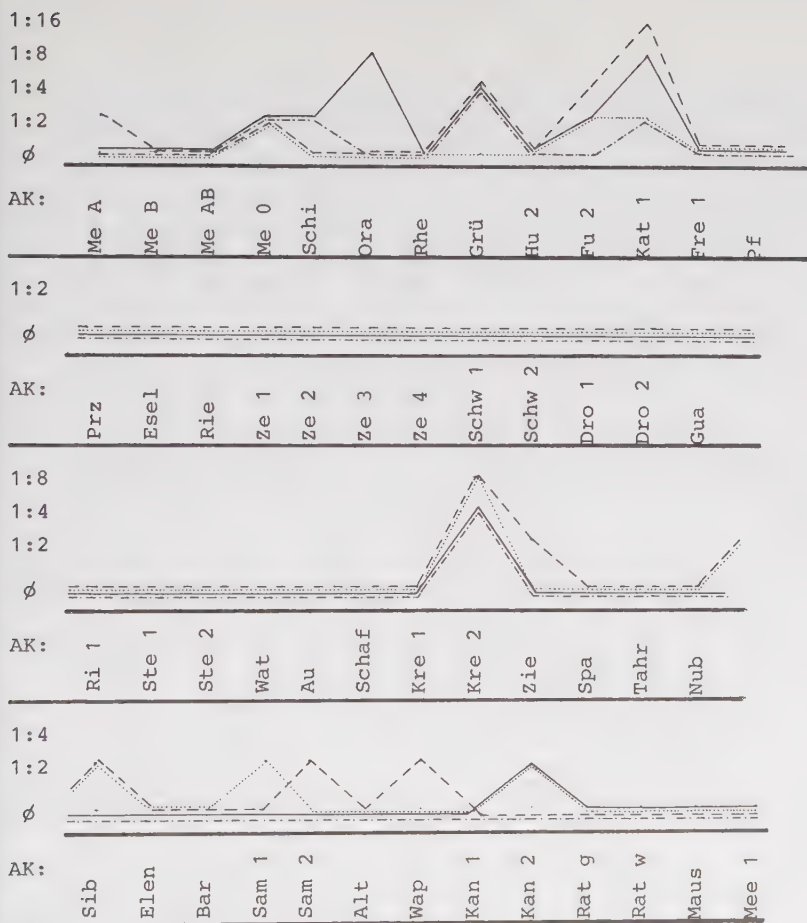


Abb.28: Agglutination von Rinder-Erythrozyten durch die unten angegebenen Seren (Rind 1: , Steppenrind 1: ————, Steppenrind 2: - - - - - , Watussirind: - - - - -). Die Zellen werden von den meisten Seren nicht agglutiniert. Das bei Angehörigen einer Spezies zu erwartende (s. vorige Abbildungen) Parallelverhalten der Antigene tritt nur bei einigen Seren (z.B. Grüne Meerkatze, Mensch 0, Katze 1, Kreishornschaf 2, Sibirischer Steinbock, Kaninchen 2) in Form von "Zackenbildungen" in Erscheinung.



AK:

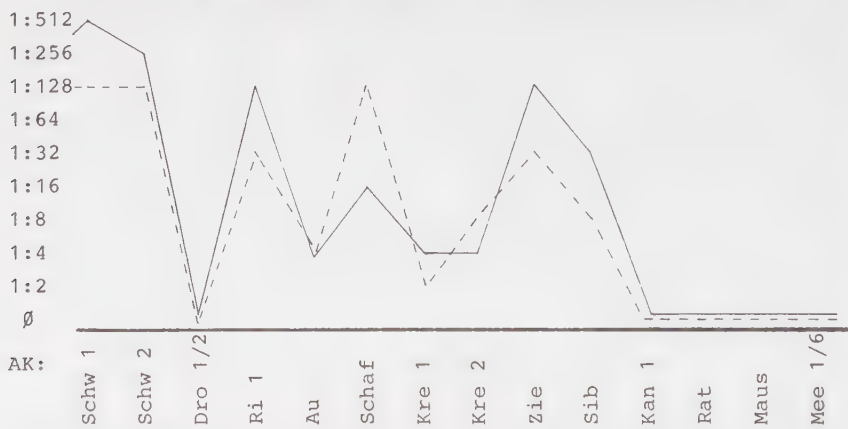


Abbildung 29: Agglutination von menschlichen Erythrozyten durch die unten angegebenen Seren (Me A:—, Me AB:-----). Der engen Verwandtschaft entsprechend verlaufen die Kurven bei den Antigenen gleich, mit Ausnahme der durch Blutgruppenantikörper bedingten Unterschiede (vor allem bei Primatenseris).

Mensch (Abbildung 29): Der Einfluß der Blutgruppe und entsprechender PNAK bedingt, daß die Kurven für Me A und Me AB an einigen Stellen im Verlauf etwas voneinander abweichen.

Kaninchen (Abbildung 30): Die Kurven für die beiden Kaninchen-Antigene sind exakt gleichgerichtet (Ausdruck der engen zoologischen Verwandtschaft), verlaufen aber auf etwas verschiedenem Niveau, da die PNAK gegen Kaninchen b in der Regel um ein bis zwei Titerstufen höher liegen bzw. die Erythrozyten dieses Tieres besser agglutinabel waren.



Abbildung 30: Agglutination von Kaninchenerythrozyten durch die unten angegebenen Seren (Kan a: ———, Kan b: - - - - -). Beide Antigene zeigen ähnliches Agglutinationsverhalten, was im parallelen Verlauf der Kurven zum Ausdruck kommt. Die PNAK gegen Kaninchen b sind oft um 1 bis 2 Titerstufen höher als gegen Kaninchen a, vor allem in den Primaten- und in einigen Paarhuferseren.

Aus den im nächsten Kapitel gezeigten Abbildungen 31 bis 35 ist zu sehen, daß das Parallelverhalten von Antigenen aus derselben Spezies auch bei Sambar- und Rothirsch, Katzen und Großkatzen, Fuchs, Frettchen, Pferd, Esel und Zebras gefunden wurde.

3.3.5. Beziehungen zwischen der zoologischen Entfernung und dem Ausmaß des Parallelverhaltens von Antigenen in der Agglutination

Im letzten Kapitel wurde gezeigt, daß die Erythrozyten von Artgenossen sich im Agglutinationstest sehr ähnlich verhalten, so daß die gemessenen Titerwerte sich in einem schmalen Bereich "bandförmig" anordnen. Das folgende Kapitel demonstriert, daß mit zunehmender zoologischer Disparität die Titerunterschiede zunehmen. Es ist eine Abnahme des Parallelverhaltens zu beobachten.

In Abbildung 31 werden die Antigene von sechs Hirschen miteinander verglichen - sechs Individuen aus vier Spezies: Sambarhirsch, Rothirsch (Unterarten Wap. und Alt), Barasingahirsch aus der Gattung der Edelhirsche und Maultierhirsch aus der Gattung "Trughirsche". Die Kurven der beiden Sambarhirsche bzw. des Wapiti- und des Altai-Hirsches verlaufen ähnlich und sind zu je einem "Band" zusammengefaßt: innerhalb der Spezies liegt Parallelverhalten vor. Im Verlauf der zwei Bänder der verschiedenen Spezies wechseln Abschnitte mit ähnlichem Verhalten mit solchen mit gegensätzlichem Verhalten ab. Gleiches ist zum Kurvenverlauf für Barasingha-AG zu sagen. Besonders deutlich differieren die PNAK-Titer gegen diese drei Hirscharten in Primaten-, Raubtier- und Schweineseren. Antigene verschiedener Spezies innerhalb der Gattung verhalten sich also nur teilweise

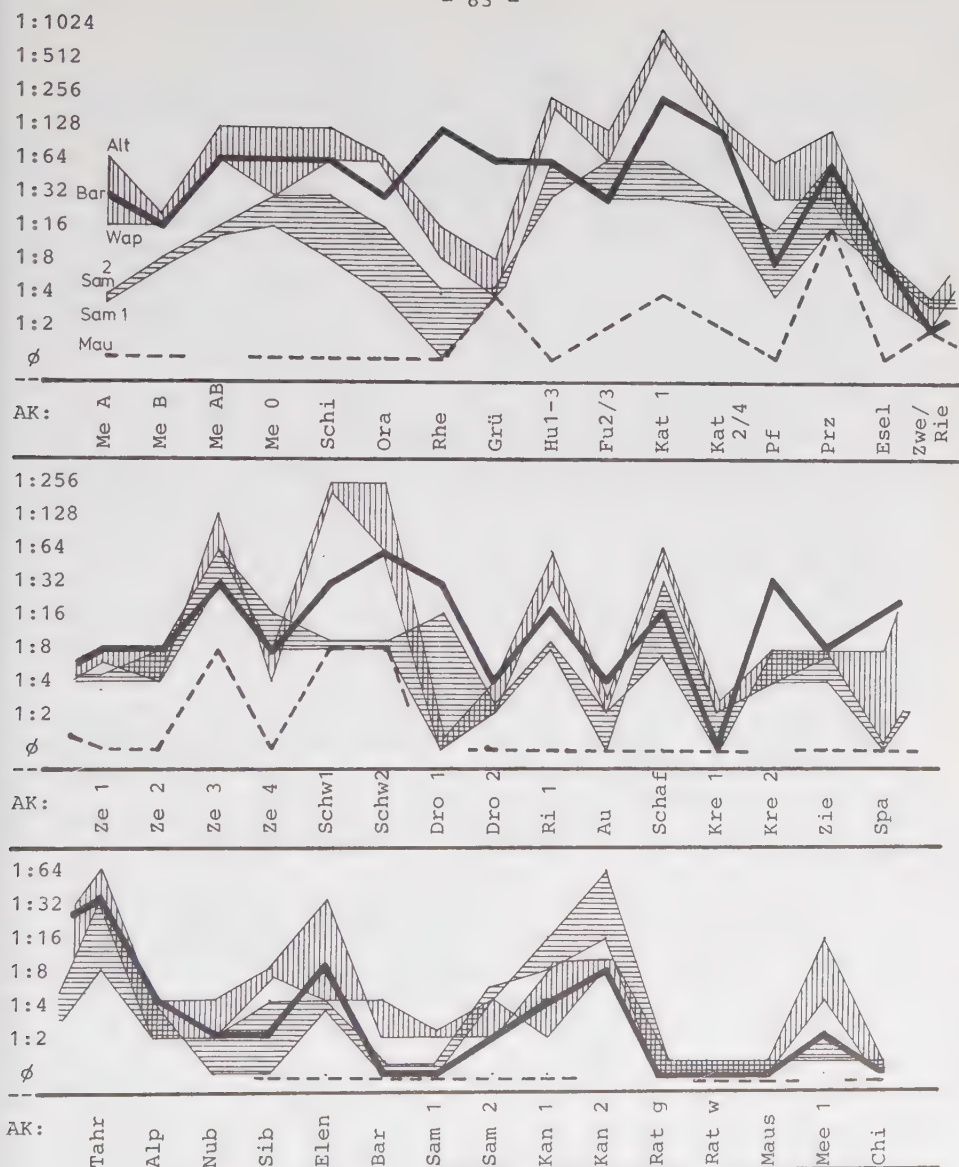


Abb.31: Agglutination von Erythrozyten aus vier Hirscharten (6 Individuen) durch die unten angegebenen Seren. Die Tiere, die zur Spezies Sambarhirsch (▨) und zur Spezies Rothirsch (Wapiti und Altai: ▨) gehören, wurden mit ihren Agglutinationkurven zu je einem "Band" zusammengefaßt. Barasingha = ———, Maultierhirsch = - - - - - . Nähere Erläuterungen im Text.

ähnlich in der Agglutination. Das Parallelverhalten ist nicht so deutlich ausgeprägt.

Das einer fremden Gattung innerhalb der Familie zugehörige Maultierhirschantigen hat einen ganz anderen Kurvenverlauf. Es besteht keine Beziehung zu den Antigenen der anderen Hirsche.

In der Abbildung ist außerdem zu erkennen, daß die Zellen von Sambarhirsch 2 und Altaihirsch stärker agglutiniert wurden als die von Sambarhirsch 1 bzw. Wapitihirsch.

In analoger Weise werden in Abbildung 32 drei Spezies der Familie "Katzen" gegenübergestellt.

Die Agglutinationskurven beider Katzen zeigen gute Korrelation, annähernd parallelen Verlauf und lassen sich zu einem schmalen Band zusammenfassen.

Gleiches gilt für die Antigene der engverwandten Großkatzen Tiger und Löwe: gleichgerichteter Kurvenverlauf, Anordnung der PNAK-Titer in einem engen Bereich.

Das Parallelverhalten ist auch außerhalb der Spezies deutlich: nahezu deckungsgleiche Titerwerte gegen Katzen und gegen Großkatzen liegen z.B. vor in den Seren Mensch, Raubtiere, Schafe u.a.. Die PNAK gegen die zwei Katzengattungen differieren merkbar in den Seren Orang-Utan, Rhesus, Ziege und Zebra 4.

Das gleiche Phänomen wird bei der Familie "Hundeartige" beobachtet (Abbildung 33): Die Antigene von Speziesangehörigen zeigen eine sehr gute Entsprechung: die gegen sie gerichteten PNAK liegen mit ihrer Titerhöhe in einem engen bandförmigen Bereich.

Die zwei Kurvenpaare für Hunde und Füchse zeigen bei vielen Seren Parallelverhalten (z.B. Mensch A, B, AB, 0, Zebra 1/2, Rinder, Hirsche u.a.), z.T. sogar deckungsgleichen Verlauf. Hinweis auf Unterschiede im Antigenmuster beider Spezies innerhalb der Familie geben die wenigen deutlichen Differenzen im Verlauf beider "Bänder" bei den Seren Orang-Utan, Katze 1 und 4, Tiger, Zebra 3, Schwein 1, Schaf und Kreishornschaf 1.

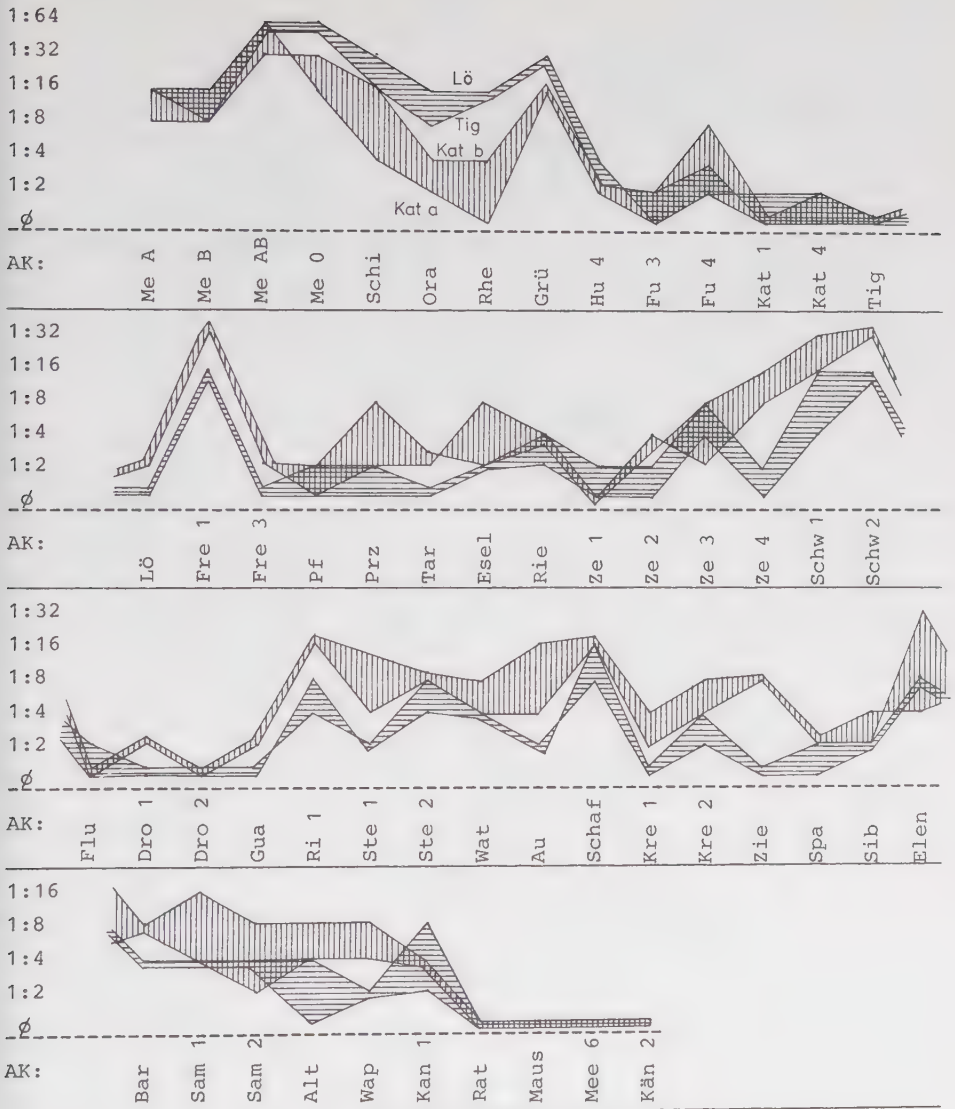


Abb.32: Agglutination der Erythrozyten dreier Spezies aus der Familie der Katzenartigen. Die Kurven für die nahverwandten Tiere (Katzen: schraffiert |||||, Tiger und Löwe: schraffiert ||||) verlaufen einander etwa parallel in Form eines Bandes. Diese zwei "Bänder" zeigen wieder vergleichbaren Verlauf und differieren nur an einigen Stellen voneinander: die Gattungen Katzen und Großkatzen sind relativ nahe verwandt.

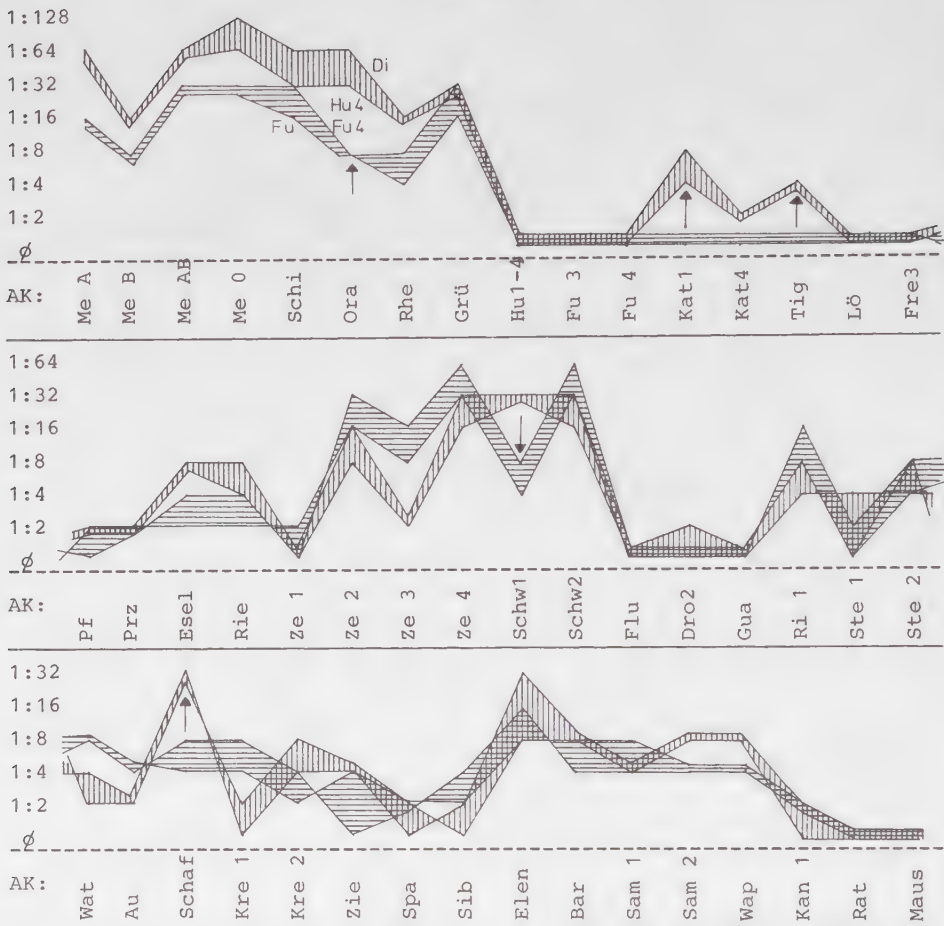


Abb.33: Agglutination der Erythrozyten zweier Spezies aus der Familie der Hundeartigen (Hund 4 und Dingo: ||| schraffiert, Fuchs 4 und Fuchs: || schraffiert). Die Kurven der speziesgleichen Tiere verlaufen gleichförmig (vgl. z.B. Abb.27) und sind jeweils als ein schraffiertes Band zusammengefaßt. Die enge zoologische Beziehung der beiden Spezies zeigt sich im ähnlichen Verlauf dieser "Bänder". An einigen Stellen bestehen aber deutliche Differenzen (mit Pfeil gekennzeichnet).

Das Ausmaß des Parallelverhaltens von Antigenen entspricht der Nähe ihrer zoologischen Verwandtschaft.

Die letzten Abbildungen zeigten, daß bei Antigenen verschiedener Spezies aus derselben Gattung bzw. Familie eine gute Korrelation bei der Agglutination durch PNAK besteht. In der folgenden Abbildung 34 ist zu sehen, daß auch noch beim Vergleich zweier nahverwandter Familien derselben Ordnung Parallelverhalten der Antigene zu finden ist. Die Titer gegen Hunde- und gegen Katzenartige liegen im gleichen Bereich, beide "Bänder" haben meist gleichgerichteten, zum Teil sogar identischen Verlauf: zum Beispiel bei Primaten- und den meisten Paarhuferseren. Lediglich bei den Titerwerten im Frettchen- und im Zebraserum differieren die zwei Familien deutlich. Entsprechend der großen zoologischen Entfernung zeigen die Titerwerte gegen Frettchenantigen nur selten eine Beziehung zu den Hunde- und Katzenartigen. Die Unterschiede im Kurvenverlauf treten besonders hervor bei den PNAK der Seren Mensch, Affen, Hund, Fuchs, Katze, Tahr und z.T. Unpaarhufer.

Schließlich wird in Abbildung 35 demonstriert, daß auch bei den Unpaarhuferpezies Antigen von Artgenossen Parallelverhalten zeigt: Die Titer gegen die drei Spezies Pferd, Esel und Zebra ordnen sich wieder in je einem schmalen Band an. Der Verlauf dieser Bänder ist diesmal trotz der relativ nahen Verwandtschaft der drei Spezies (gleiche Gattung!) sehr verschieden, obwohl an einigen Stellen die Verlaufsrichtung übereinstimmt, z.B. bei den Seren Schwein 1, Dromedar, Rind 1, Auerochs, Schaf, Kreishornschaf 1 und Kreishornschaf 2.

Diese großen Unterschiede im Verhalten der Unpaarhuferantigene scheinen durch unterschiedliche Agglutinierbarkeit der Zellen bedingt zu sein. Erythrozyten von Pferd und Przewalskipferd werden am stärksten agglutiniert; die Titer gegen Zwergesel und

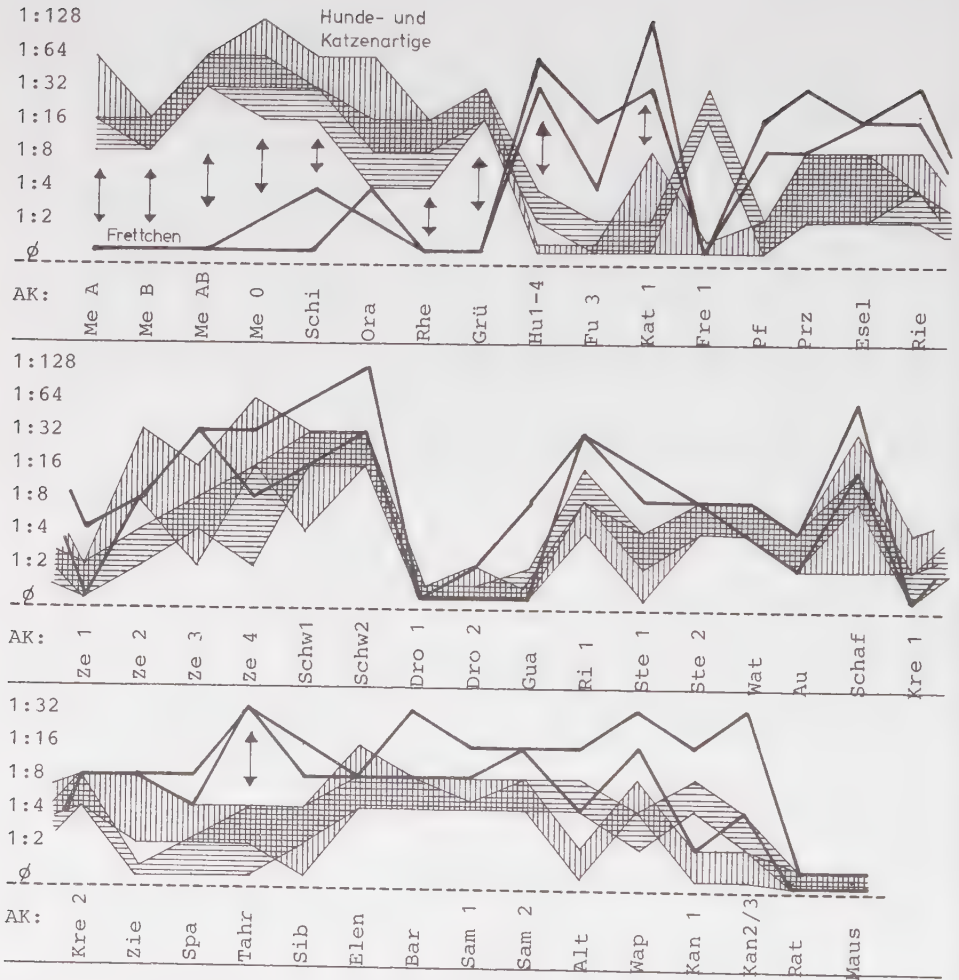


Abb.34: Agglutination der Erythrozyten dreier Familien aus der Ordnung Raubtiere: Frettchen (—), Hundeartige (Hunde, Wolf und Füchse zusammengefaßt zu einem schraffierten Band [|||||], wobei einzelne Titerextremwerte der Übersichtlichkeit halber weggelassen wurden) und Katzenartige (Katzen und Großkatzen, im schraffierten Band [=====] zusammengefaßt, ebenfalls ohne Extremwerte). Die Testseren sind jeweils in der Abszisse angegeben. Die Kurven der Hunde- und der Katzenartigen haben ähnlichen Verlauf, während die Titerwerte für Frettchenantigen an manchen Stellen deutlich abweichen (Pfeil). In der Ähnlichkeit bzw. Unterschiedlichkeit spiegelt sich das verwandtschaftliche Verhältnis wider.

Riesenesel liegen im mittleren Bereich; am schwächsten werden die Zellen der drei Zebras agglutiniert. Der Grad der Agglutinierbarkeit ist nicht exakt für alle Speziesmitglieder gleich: Erythrozyten des Tarpanpferdes entsprechen in ihrem Agglutinationsverhalten nicht den Pferden, sondern den Zebras. Die Kurve für Tarpanantigen verläuft nahezu deckungsgleich mit der Kurve für Zebras.

Aus den Abbildungen der letzten zwei Kapitel ergibt sich, daß den Ähnlichkeiten bzw. Unterschieden der Kurven ein enges bzw. entfernteres Verwandtschaftsverhältnis der Tiere ziemlich genau entspricht. Im folgenden wird der Versuch gemacht, die Ähnlichkeit zweier verglichener Kurven zahlenmäßig zu erfassen und somit eine Art "Index" für den Verwandtschaftsgrad bzw. die Antigendisparität zweier Tiere zu finden. Diese Indexzahl soll umso höher sein, je unterschiedlicher und gegensätzlicher die Kurven zweier Antigene verliefen, und soll am niedrigsten (0,0) sein, wenn zwei identische Kurven miteinander verglichen werden.

Die Ähnlichkeit des Kurvenverlaufes zweier Antigene wurde nach folgenden Kriterien untersucht und bewertet:

a) Gegensätzlicher Verlauf der Kurvenabschnitte:

Bewertung mit + 1,0



b) Gleichgerichteter, nicht paralleler Verlauf der Kurvenabschnitte:

Bewertung mit - 0,5



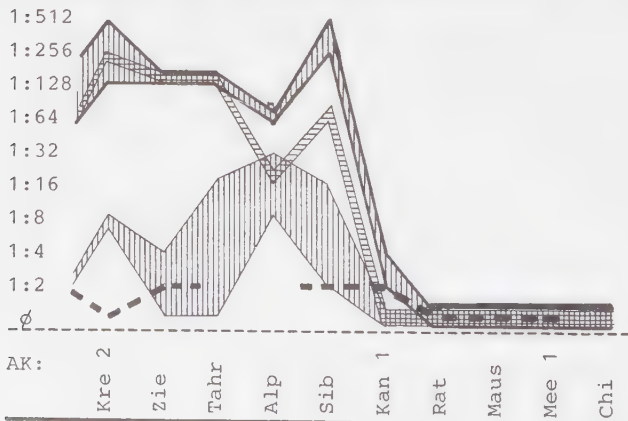
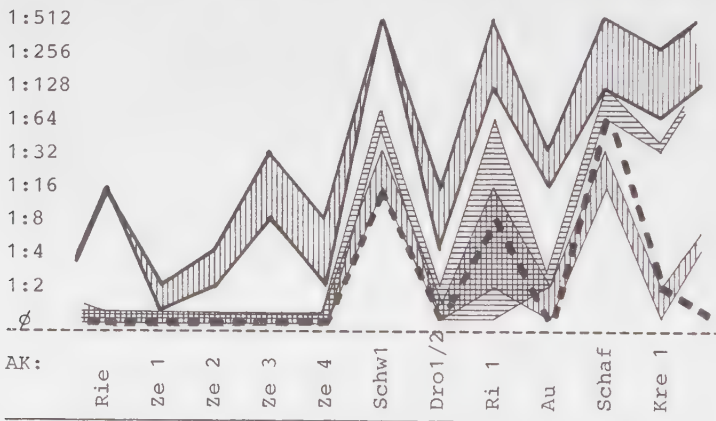
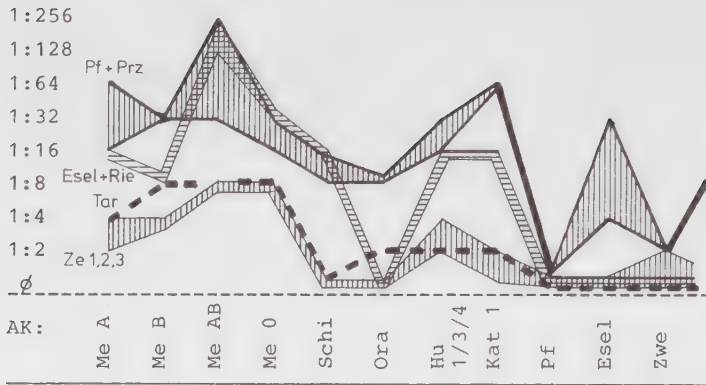


Abb.35: Erläuterung siehe nächste Seite

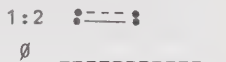
c) Paralleler Verlauf der Kurvenabschnitte:

Bewertung mit - 1,0



d) Identität der entsprechenden Meßpunkte:

Bewertung mit je - 1,0



Diese Bewertungszahlen werden für jeden Kurvenabschnitt bestimmt und addiert (B). Hinzugezählt wird noch die Summe der Titerstufenunterschiede (T) aller Meßpunkte, in Beispiel a) also 1+1, b) 1 + 3, c) 1 + 1). Diese Summe (B + T) wird durch die Anzahl (n) der verglichenen Kurvenabschnitte dividiert. Der Index (I) für die "Antigendisparität" wurde dann wie folgt errechnet:

$$I = \frac{B + T}{n} + 1$$

← Abbildung 35: Agglutination von Erythrozyten dreier Spezies der Ordnung Unpaarhufer durch die unten angegebenen Seren. Wie zu erwarten (Abb. 23 - 32), verlaufen die Titerkurven von Antigenen derselben Spezies annähernd parallel in Form eines Bandes (Pferd und Przewalzkippferd: , Riesen- und Zwergesel: , Zebra 1-3: ). Zwischen den Spezies bestehen entsprechend der größeren zoologischen Entfernung z.T. große Unterschiede im Verlauf dieser "Bänder". Die Kurve für Tarpan-AG  ähnelt eher der für die Zebras als der Kurve für die Pferde. Siehe auch Text.

Er beträgt bei Identität der verglichenen Antigenkurven 0,0. Um eine größtmögliche Anzahl von Titerwerten bei der Bewertung verwenden zu können, wurden bei den Seren Hund, Fuchs, Meerschweinchen und anderer Nager die verschiedenen Individuen, wenn nötig, zusammengefaßt und deren Titer verglichen (vgl. z.B. Fuchs-Serum in Abb. 36).

In Abbildung 36 werden die Antigene der drei Zebras gegenübergestellt. Für jede der drei Vergleichsmöglichkeiten Ze 1/Ze 2, Ze 1/Ze 3 und Ze 2/Ze 3 sind pro Kurvenabschnitt Bewertungszahl und Titerstufenunterschied angegeben. Die nach dem obigen Beispiel errechneten Werte sind 0,9 bzw. 1,2 (abgerundet), das heißt, die Kurven für Ze 1 und Ze 2 haben den ähnlichsten Verlauf.

In den folgenden perspektivischen Abbildungen 37 bis 42 wird dieser Vergleich der Antigene für alle Vertreter einer Tiergruppe durchgeführt.

Die Indexzahlen sind in Form eines Dreiecks angeordnet. Zum Vergleich zweier Antigene A und B werden diese an der Basis des Dreiecks (Beschriftung) aufgesucht. Man verfolgt die von A und B ausgehenden Zahlenkolonnen (unter Berücksichtigung der Anordnung auf möglicherweise unterschiedlichem Niveau) bis zu ihrem Schnittpunkt. Auf dem so ermittelten Feld ist die zugehörige Indexzahl angegeben.

Beispiele:

Vergleich der Antigene Schimpanse 6 und 2:

Schi 6, Zahlenkolonne nach rechts; Schi 2, Zahlenkolonne nach links; im Schnittpunkt die Indexzahl 0,7.

Schi 2/Ora: Schi 2 Zahlenkolonne nach rechts, die von Orang nach links verfolgen. Indexzahl 2,1 (auf erhöhtem Niveau).

Schi 1/Me A: Indexzahl 2,4.

Schi 2/Me A: Indexzahl 1,4 (relativ niedrig, bedingt durch die Antigen-Ähnlichkeit bei gleicher Blutgruppe).

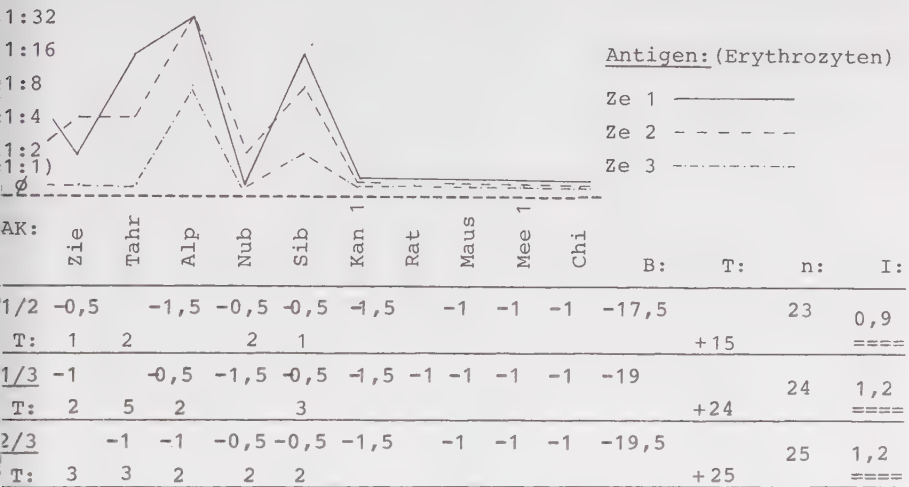
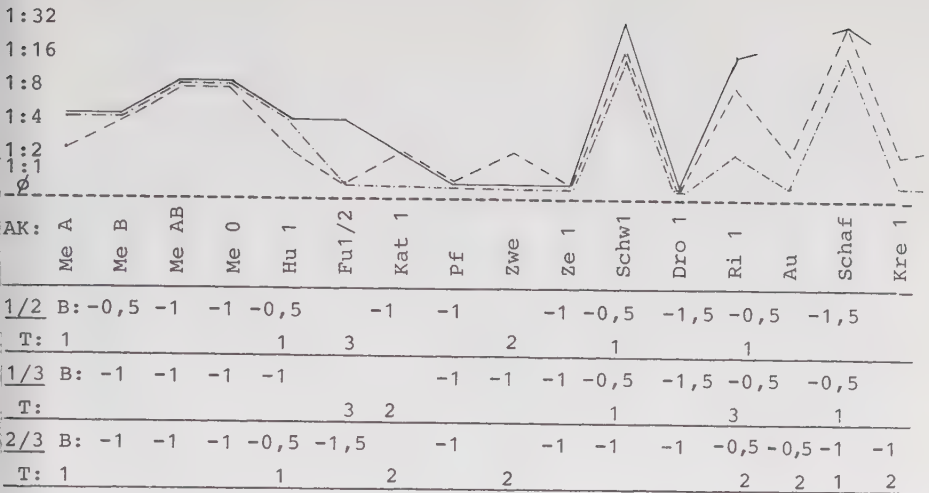


Abb.36: Anhand des Beispielles mit Zebra-Antigen soll die Berechnung des "Index für die Antigen-disparität" demonstriert werden. Es werden verglichen: Ze 1/2, Ze 1/3 und Ze 2/3. Für jeden Antigenvergleich sind pro Kurvenabschnitt Bewertungszahl (B) (Erläuterung siehe Text) und Filterstufenunterschied (T) angegeben.
n = Zahl der verglichenen Kurvenabschnitte. Zwischen Zebra 1 und Zebra 2 bestehen die geringsten Unterschiede (I = 0,9), zwischen Zebra 1 und Zebra 3 die größten (I = 1,2).

Die Tiere wurden so angeordnet, daß die niedrigsten Werte, innerhalb der Spezies, an der Basis des Dreiecks liegen. Nach oben hin werden die Werte höher, entsprechend der zunehmenden Antigendisparität bei zunehmender zoologischer Entfernung. Die Höhe der einzelnen Säulen entspricht der zoologischen Beziehung zwischen den verglichenen Antigenen. Es ergeben sich so zum Beispiel drei Plateaus für den Vergleich innerhalb der Spezies (unterste Stufe), innerhalb der Familie (mittlere Stufe) und innerhalb der Überfamilie (oberste Stufe).

Die niedrigsten Zahlen sind auf dem unteren Plateau angeordnet, das heißt, Antigene von Artgenossen zeigen das ähnlichste Verhalten in der Agglutination. Die größten Diskrepanzen zwischen den Antigenen treten in der Regel beim Vergleich der entferntesten Antigene auf und sind meist auf der obersten Stufe zu finden. Zur Verdeutlichung sind Säulen mit niedrigen Indexwerten (bis 1,5) weiß gelassen, mit Werten zwischen 1,6 und 2,5 leicht, zwischen 2,6 und 3,5 mittel und mit Werten über 3,6 stark schraffiert.

Primaten (Abbildung 37):

Artgenossen mit gleicher Blutgruppe weisen die engste Antigenverwandtschaft auf (Gorilla 0,4, Schimpanse 2 - 6 0,5 - 1,1, Mensch 0 0,2). Erythrozyten der Gorillas unterscheiden sich stark von den Zellen der anderen Menschenaffen (Werte zwischen 2,8 und 4,6), da sie kaum agglutinabel sind.

Bei den Schimpansen und Menschen wird der Einfluß der Blutgruppenantigene und der entsprechenden PNAK sichtbar. Schimpanse 1 (Gruppe 0) unterscheidet sich von den anderen Schimpansen deutlich (Werte 1,5 bis 2,6), hat aber, mit Mensch 0 verglichen, die niedrigsten Werte (2,2 und 2,5), während die der anderen Schimpansen höher liegen (bis 3,8); diese Schimpansen (2 bis 6) wiederum ähneln wegen der Zugehörigkeit zur Blutgruppe A den Menschen A und AB (Index 1,4 - 1,7) mehr als der Schimpanse 1 (2,1 bzw. 2,4).

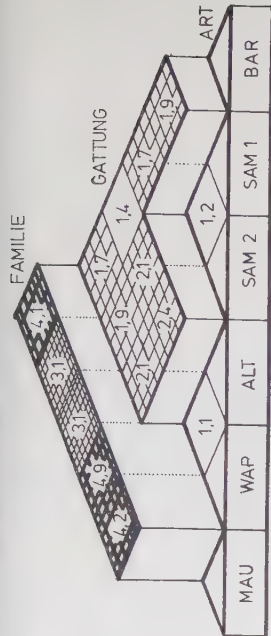


ABBILDUNG 38

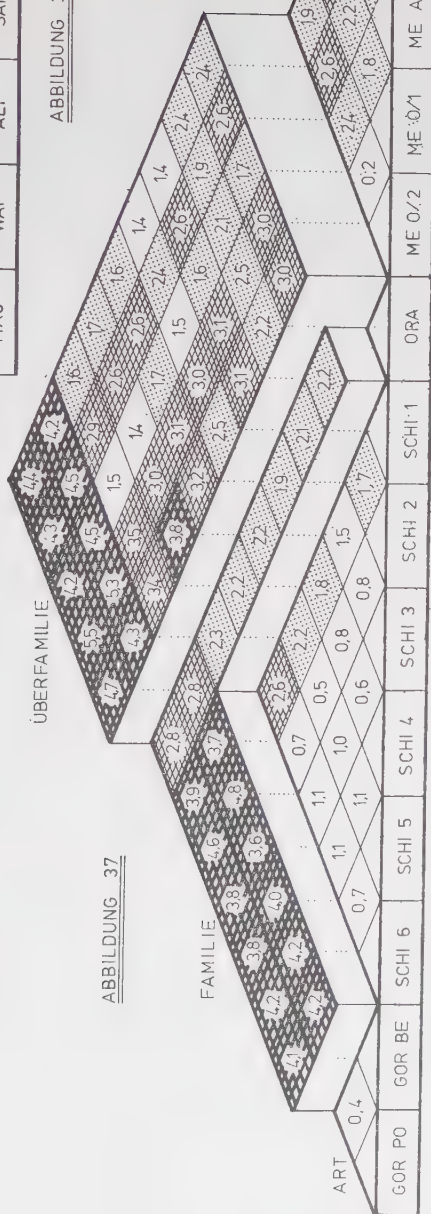


ABBILDUNG 37

Abb. 37 und 38: Zusammenfassung aller Indexzahlen von paarweise verglichenen Antigenen aus der Ordnung Primaten (Abb. 37) bzw. der Familie Hirsche (Abb. 38) in perspektivischer Darstellung. Die Höhe der Zahlen (durch die Stärke der Schraffierung angedeutet) entspricht der Diskrepanz im Verhalten zweier Antigene. Die Höhe der Säulen entspricht der zoologischen Verwandtschaft der verglichenen Antigene. Die Antigenedisparität und die zoologische Entfernung stehen miteinander in Beziehung. Nähere Erläuterungen im Text.

Die Blutgruppenantigene haben also einen größeren Einfluß auf das Agglutinationsverhalten der Erythrozyten als die Speziesantigene.

Paarhufer:

1. Nichtwiederkäuer (ohne Abbildung): Die Höhe der Indexzahlen entspricht auch hier der zoologischen Beziehung. Schwein 1/2: 1,0; Flußpferd/Schwein: 2,4; Flußpferd/Schwein 2: 2,5.
2. Kamele (ohne Abbildung): Beim Vergleich von Dromedar- und Guanako-Antigen ergibt sich ein Indexwert von 1,3.
3. Hirsche (Abbildung 38): Die Diskrepanzen bzw. Übereinstimmungen im Kurvenverlauf von paarweise verglichenen Antigenen entsprechen der verwandtschaftlichen Beziehung. Innerhalb der Spezies große Ähnlichkeit (Rothirsche 1,1; Sambarhirsch 1,2: unterste Stufe), mittlere Werte innerhalb der Gattung (Edelhirsche 1,4 bis 2,4: mittlere Stufe) und größere Differenzen innerhalb der Familie (3,1 - 4,9: oberste Stufe). Die Entsprechung zur Darstellung in Abbildung 31 ist deutlich zu erkennen.
4. Ziegenartige (Abbildung 39): Alle untersuchten Tiere gehören zur selben Unterfamilie, sind also relativ nahe miteinander verwandt. Unterste Stufe: innerhalb der Spezies; mittlere Stufe: innerhalb der Gattung; obere Stufe: innerhalb der Unterfamilie. Die niedrigen Werte bei hoher Antigenähnlichkeit liegen vor allem im unteren Plateau, sind aber auch noch auf der oberen Stufe zu finden. Hohe Indexzahlen treten bevorzugt innerhalb der Unterfamilie, kaum in den kleineren Tiergruppen auf.
5. Rinder (Abbildung 40): Der Kurvenverlauf der Rinderantigene (vgl. Abb. 28) weist gute Übereinstimmung auf. Die Erythrozyten aller fünf Tiere waren sehr schlecht agglutinabel und reagierten fast einheitlich nur mit einigen wenigen Seren. Die niedrigen Indexwerte (0,1 - 0,6) sind Ausdruck des gleichen Agglutinationsverhaltens aller Antigene dieser Tiergruppe.

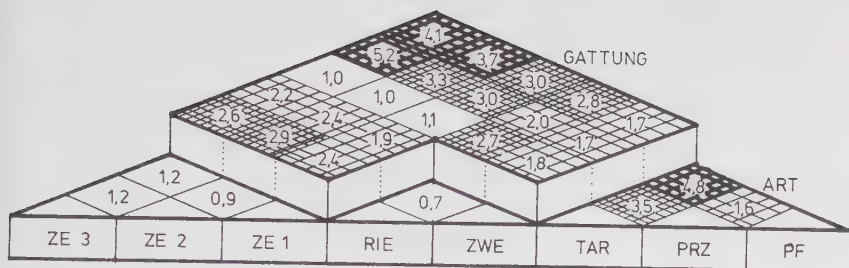


ABBILDUNG 41

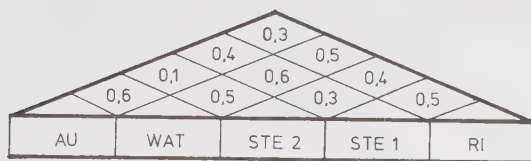


ABBILDUNG 40

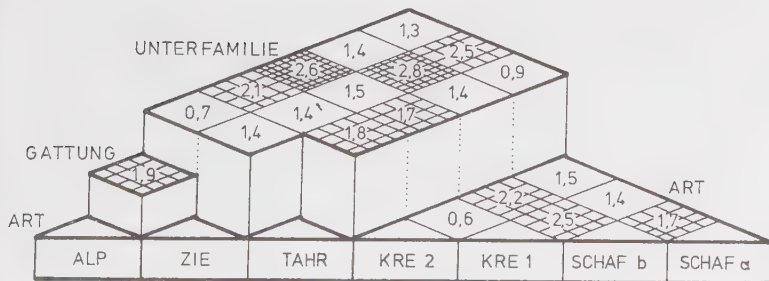


ABBILDUNG 39

Abb. 39, 40 und 41: Zusammenfassung aller Indexzahlen für den paarweisen Vergleich von Antigenen aus der Unterfamilie Ziegenartige und der Spezies Rind und der Ordnung Unpaarhufer in perspektivischer Darstellung. Die Höhe der Zahlen entspricht der Diskrepanz im Agglutinationsverhalten der zwei verglichenen Antigene. Die Höhe der Säule entspricht der zoologischen Entfernung der entsprechenden Antigene. Nähere Erläuterungen im Text.

Unpaarhufer (Abbildung 41):

Auch hier zeigen Antigene aus einer Spezies übereinstimmendes Verhalten; das äußert sich in niedrigen Indexwerten in der untersten Stufe (0,9 - 1,6). Auffallenderweise besteht zwischen den Antigenen Pferd und Przewalskipferd einerseits und Tarpan andererseits große Diskrepanz (3,5 und 4,8), während die Kurven für Tarpan und die Zebras fast identisch verlaufen (1,0 - 1,1). Die Höhe der Indexzahlen entspricht in diesem Fall nicht der relativ engen Verwandtschaft der drei Unpaarhuferpezies aus derselben Gattung (obere Stufe), sondern beruht mehr auf der stark unterschiedlichen Agglutinabilität der Erythrozyten. Nach Abb. 41 und Abb. 35 lassen sich die Erythrozyten der hier untersuchten Tiere in drei Klassen einteilen: 1. Gute Agglutinabilität bei Pferd und Przewalskipferd, 2. mittlere Agglutinabilität: Riesenesel, Zwergesel, 3. schlechte Agglutinabilität: Zebra 1,2,3 und Tarpan.

Raubtiere (Abbildung 42):

Mit Ausnahme der Werte für Wolfsantigen entspricht die Höhe der Indexzahlen ziemlich genau der zoologischen Entfernung der verglichenen Antigene. Werte innerhalb der Spezies (unterste Stufe) betragen 0,8 bis 1,7, innerhalb der Familie und Überfamilie (2. bzw. 3. Stufe) bis 2,5 und innerhalb der Unterordnung (oberste Stufe) bis 4,5. Zwischen den Kurven von Antigenen der Katzenartigen und denen der Hundeartigen besteht teilweise auffallende Ähnlichkeit (Index 1,1!). Die gute Übereinstimmung beider Gruppen und die deutlichen Differenzen zum Kurvenverlauf der Frettchen, die sich hier zahlenmäßig äußern, kamen in Abbildung 34 in graphischer Form zum Ausdruck.

Beuteltiere:

Die gute Korrelation der Titerwerte beider Känguruhantigene führt beim Vergleich dieser Tiere zu dem niedrigen Indexwert von 0,9.

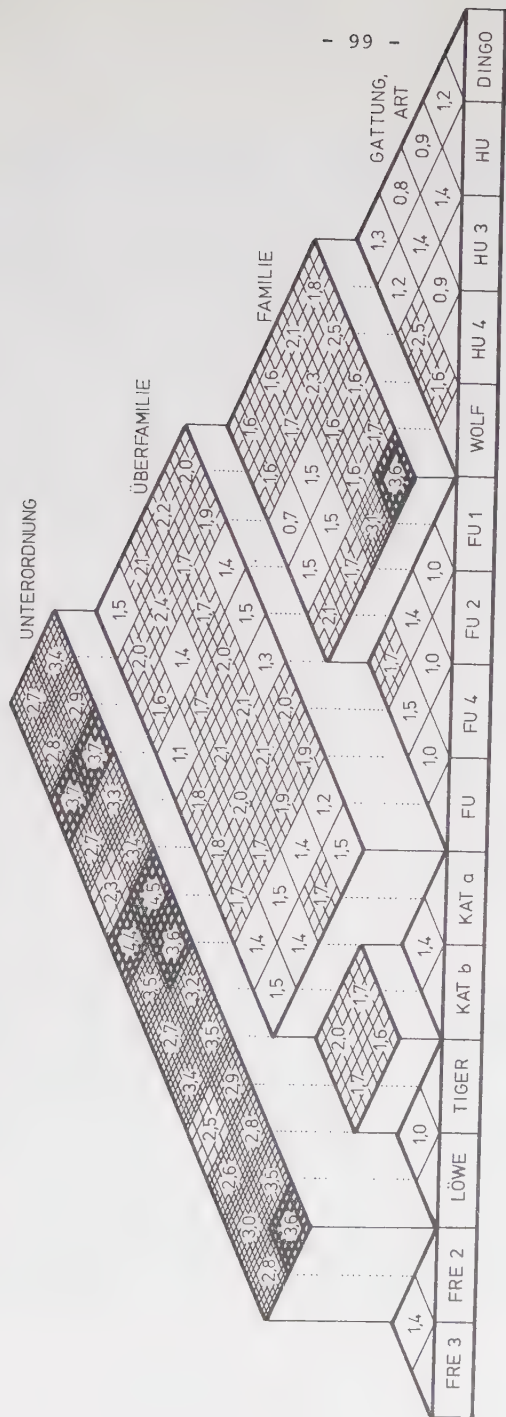


Abb. 42: Zusammenfassung aller Indexzahlen für den paarweisen Vergleich von Antigenen aus der Ordnung Raubtiere in perspektivischer Darstellung. Die Höhe der Zahlen entspricht der Diskrepanz im Agglutinationsverhalten der zwei jeweils verglichenen Antigene. Die Höhe der Säule entspricht der zoologischen Entfernung der entsprechenden Antigene. Nähere Erläuterungen im Text.

4. DISKUSSION

=====

Im Ergebnisteil konnte gezeigt werden, daß in jedem tierischen Serum PNAK nachgewiesen werden können, die mit tierischem Antigen verschiedener Herkunft reagieren. Die Höhe dieser PNAK unterliegt dem Einfluß des Alters und anderer variabler Faktoren und wird individuell oder auch speziestypisch von konstanten, eventuell genetischen Einflüssen kontrolliert.

Die Beziehung zwischen der zoologischen Entfernung der untersuchten Arten und dem Auftreten der PNAK bzw. mit ihnen reagierender Antigene wurde ebenfalls dargestellt.

Im folgenden sollen die Ergebnisse des allgemeinen und speziellen Teils unter Berücksichtigung der vorhandenen Literatur näher beleuchtet und diskutiert werden. Da auch die Wahl der Testmethode großen Einfluß auf die erhaltenen Resultate und ihre Auswertung hat, sollen zuerst die Probleme der Methodik behandelt werden.

4.1. Bemerkungen zur Methodik

Als Fehlerquelle käme in allen Tests ein Abfall der Antikörperaktivität der Seren während der langen Lagerungszeit von bis zu dreißig Monaten in Betracht. Ein Absinken der Titerwerte in diesem Zeitraum wurde weder in der vorliegenden Arbeit noch in anderen Studien (10, 319, 338, 359, 360) beobachtet. Ebenso hat mehrmaliges Auftauen und Wiedereinfrieren der Seren keinen nachteiligen Einfluß auf die Reaktionsstärke.

Eine geringe Erhöhung der Titerwerte um etwa eine Stufe kann sich aus der Verwendung einer einzigen Pipettenspitze bei der Herstellung einer ganzen Verdünnungsreihe ergeben (319).

Dieser Effekt ist sicher gering, da jedesmal acht- bis zehnmal gründlich durchgemischt wurde, bevor das Standardvolumen von 0,1 ml auf das nächste Röhrchen übertragen wurde. Da dieselbe Pipettiermethode bei allen Tests zur Anwendung gelangte, ändert dieser Fehler, wenn überhaupt wirksam, nur die Absolutwerte geringfügig, aber nicht das Gesamtergebnis.

Die Ergebnisse gleicher Tests können von Tag zu Tag wechselnd geringfügige Unterschiede aufweisen (292). Um diese vor allem durch die den Versuch durchführende Person bedingten Schwankungen möglichst klein zu halten, wurde jeder Test, soweit möglich, von einer Person angesetzt und grundsätzlich von einer Person abgelesen.

Die besten Vergleichsmöglichkeiten für Antigene und PNAK bei Tieren bestehen, wenn die Tests für die zu untersuchenden Spezies am selben Tag durchgeführt werden. Das ist im vorliegenden Material deutlich zu erkennen: gute Übereinstimmung herrscht bei Schimpanse 1 - 4, Schimpanse 5 und 6, Hund 4 und Dingo, den Gorillas, Zebra 1 und Zebra 2, Steppenrind 1, Steppenrind 2 und Watussirind, also den Versuchen, die jeweils zeitlich zusammenfielen (vgl. Tabelle 2).

4.1.1. Hämagglutination

Der einzige Unsicherheitsfaktor bei der HAGGL war die vereinzelt bei hohen Serumkonzentrationen zu beobachtende Hämolyse der roten Blutkörperchen einiger Raubtiere. Die Ursache dafür wurde nicht untersucht. Es wird von anderer intrazellulärer Ionenkonzentration (313) und anormalem elektrokinetischen Verhalten von Katzenerythrozyten berichtet und in einigen Arbeiten die besondere Hämolyseneigung der Hundeerythrozyten erwähnt (z.B. 197, 207, 263), doch findet sich noch keine zufriedenstellende Erklärung für diese anscheinend nur Raubtieren zukommende

Eigenschaft. Eventuell können spezielle Kälte- oder Wärmehämolysine dafür verantwortlich gemacht werden.

4.1.2. Leukozytenagglutination

Im LAGGL-Test waren die Titer in mehreren Fällen nicht eindeutig zu bestimmen, vor allem, wenn bereits in den Kontrollen die verhältnismäßig häufig auftretende Spontanagglutination sich einstellte. Der größte Nachteil war die Schwierigkeit, mit dem angewendeten Verfahren bei einigen Tieren Testzellen zu gewinnen. Besonders bei Rind und Schaf sedimentieren die Erythrozyten auf Grund ihrer Größe oder Ladung gleich schnell wie die Leukozyten und erschweren so deren Abtrennung (72).

4.1.3. Lymphozytotoxischer Test

Die Ergebnisse dieses Tests sind als unsicher zu betrachten, wenn wegen einer Schädigung der Zellen bei der Isolierung und Aufbereitung bereits relativ viele getötete Lymphozyten in den Kontrollen zu finden sind. Das ist wahrscheinlich der Fall bei den Versuchen mit Maus- und Meerschweinchenzellen (vgl. Tab. 4a).

Der größte Unsicherheitsfaktor dieser Methode liegt in der Verwendung von Komplement.

Homologes Komplement als Komplementquelle einzusetzen, war im Rahmen dieser Arbeit wegen Serummangels nicht möglich. Hinzu kommt, daß sogar homologes Komplement, z.B. das des Pferdes (325) oder das der Maus (248), als nur schwach oder gar nicht aktiv in vitro gefunden wird, während in vivo die Funktion nicht eingeschränkt ist.

Da das Komplement in unserem Falle mit Zellen und Antikörpern jeweils verschiedener Tierarten reagieren muß, ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß eine effektive Bindung zum Antikörpermolekül gar nicht eintritt, oder das Komplement unfähig

ist, die fremden Zellen zu lysieren (107, 181, 293). Auch muß an die Anwesenheit komplementhemmender Substanzen im Testserum gedacht werden. PNAK im komplementliefernden Serum sind nie sicher auszuschließen (135), wenn ihre Anwesenheit auf Grund der meist negativen Kontrollen und der Verwendung antikörperarmer Tierarten als Komplementquelle auch unwahrscheinlich ist.

Daß viele der untersuchten Spezies trotz hoher Titer bei der Agglutination im LCT negativ waren, ist vermutlich auch auf die Unmöglichkeit zurückzuführen, in jedem Einzelversuch das passende Komplement einzusetzen. Trotz einem möglichen Vorkommen von Cytotoxinen würden dann die Versuche negativ ausfallen. Keinesfalls kann daraus gefolgert werden, daß komplementabhängige PNAK generell fehlen.

4.1.4. Komplementbindungsreaktion

Die Verwendung eines unzureichenden Komplements könnte auch hier eine der Hauptfehlerquellen darstellen. Verglichen mit den Ergebnissen der anderen Verfahren haben die Resultate der KBR wenig Aussagewert. Einige Tierarten liefern undifferenziert hohe Titer (Esel, Zebra, Fuchs, Hund, Frettchen), andere sonst stark positive Seren sind durchwegs negativ (Pferd, Katze, Schwein, Rind, Elenantilope). Wie schon beim LCT ist die Unmöglichkeit, bei jedem Versuch von neuem eine zu jeder Antigen-Antikörper-Kombination passende Komplementquelle auszutesten, verantwortlich für die Schwierigkeiten bei der Auswertung dieser Versuche.

Die Reproduzierbarkeit der KBR ist stark eingeschränkt: zum Teil bestehen erhebliche Differenzen zwischen den Austestungen desselben Antigens zu zwei verschiedenen Zeitpunkten. Beispiele hierfür sind die Versuche mit Antigen von Orang, Guanako, Spanische Hausziege und Chinchilla.

Der Aussagewert der KBR wird weiter in den Fällen gemindert, wo gegen arteigenes Antigen relativ hohe PNAK-Titer gemessen werden, vor allem bei einigen Raubtierseren (vgl. Tab. 5).

Diese und andere Unsicherheitsfaktoren - undifferenzierte Titer, Komplementproblem, Antigenherstellung, unvollständige Hämolyse, mangelnde Reproduzierbarkeit, hohe Titer gegen art-eigenes Antigen - lassen die KBR für orientierende Untersuchungen ungeeignet erscheinen. Differenziertere Aussagen wie über Beziehungen der Titer zur zoologischen Systematik sind nicht möglich.

4.1.5. Beurteilung der verschiedenen Testverfahren

Die Hämagglutination hat den Vorteil der einfachen technischen Handhabung, der leichten Gewinnung der Ausgangsmaterialien und der guten Ablesbarkeit. Bei der LAGGL häufen sich diesbezüglich die Unsicherheiten und Fehlerquellen. Bei LCT und KBR wirken viele Parameter wie C'-Quelle, C'-hemmende Faktoren und Indikatorsysteme mit, deren Einfluß bei den selteneren tierischen Seren weitgehend unbekannt ist und vorher nicht abgeschätzt werden kann. Für grundlegendere, umfangreichere Untersuchungen tierischer Seren sind diese C'-abhängigen Methoden wegen ihrer Unsicherheit und umständlichen Handhabung schlechter geeignet als die Agglutinationsverfahren. Für phylogenetische Studien können sie nicht verwendet werden (107).

Aus den oben dargelegten Gründen wurden bevorzugt die Ergebnisse der Hämagglutination ausgewertet und im folgenden diskutiert.

4.2. Beeinflussung der Titer durch variable Eigenschaften des Materials

4.2.1. Einfluß des Alters auf die Titerhöhe

Im allgemeinen hatten die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Jungtiere deutlich niedrigere oder negative Titerwerte. In den Fällen, wo erwachsene Tiere zum Vergleich nicht zur Verfügung stehen (Dromedar 1 und 2), kann die geringe Antikörperbildung auch eine Art- oder Familieneigenschaft der Kamele sein und ist nicht unbedingt mit dem geringen Lebensalter zu erklären. Das nächstverwandte Tier, das Guanako, hat ebenfalls sehr niedrige Titer. Auszuschließen ist der Einfluß des Alters auch bei den Känguruhseren, die keine dem Altersunterschied entsprechenden Titerdifferenzen aufweisen.

Vermutlich altersbedingt sind die niedrigen Titerwerte bei Flußpferd und Maultierhirsch, deren nächste Verwandte, Schweine bzw. Edelhirsche, gute Antikörperbildner sind.

Der Einfluß des Lebensalters kann nur beim Vergleich von Artgenossen sicher abgeschätzt werden. Er konnte beim Auerochs, bei Zebra 1 und, auf einen Teil der Antigene beschränkt, im Serum Steppenrind 1 gefunden werden.

Die Konzentration der PNAK schwankt nach der Geburt je nach Übertritt mütterlicher AK auf den Foeten durch die Placenta und durch unterschiedliche Aufnahme von Antikörpern über das Kolostrum.

Abbildung 43 zeigt graphisch das Verhalten der PNAK-Titer nach der Geburt und die beeinflussenden Faktoren (Hingerle, 137). Bei Kaninchen nehmen die aktiv über die Placenta transportierten mütterlichen Antikörper im Neugeborenenenserum nach zwei Wochen ab und steigen nach 8 bis 12 Wochen durch Eigenproduktion wieder an.

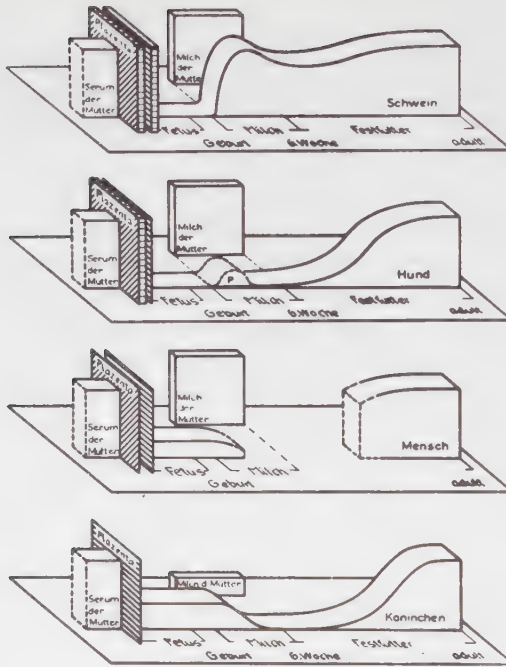


ABBILDUNG 43

Der Gehalt an IgM beträgt bei Neugeborenen nur einen Bruchteil des Erwachsenenwertes, um dann allmählich zuzunehmen (4). IgM-AK werden bereits zu diesem Zeitpunkt gefunden (Hämagglutinine), ebenso Lymphozytotoxine, die häufiger als beim Erwachsenen auftreten (168).

Die Konzentration der PNAK steigt kontinuierlich an und erreicht noch in der ersten Lebenshälfte ihr Maximum (115, 319). Es folgt ein sich bis ins hohe Alter fortsetzender sehr langsamer Abfall (344). Gleichzeitig verschiebt sich das Verhältnis zwischen den AK-Arten: IgG-AK nehmen im Alter ab, IgM-AK nehmen zu (244).

Das Lebensalter beeinflusst demnach nicht nur die absolute Höhe des Titters der PNAK, sondern auch die Relation zweier Testverfahren zueinander, z.B. des LCT und der HAGGL, oder

von Methoden, mit denen einerseits IgG-, andererseits IgM-Antikörper nachgewiesen werden, wie indirekte und direkte Hämagglutination.

4.2.2. Einfluß variabler Faktoren auf die Titerhöhe

1. Domestikation, Zivilisation

Die domestizierten Formen einiger Paarhuferpezies hatten etwas höhere PNAK-Titer als die Wildformen. Dieses Phänomen tritt nur bei der Hämagglutination auf. Ein Einfluß der Zuchtart konnte im vorliegenden Material nicht gefunden werden.

Die Lebensweise scheint in gewissen Fällen die Konzentration der PNAK zu beeinflussen: Zwischen Stadt- und Landbevölkerung wurden signifikante Unterschiede im Gehalt an IgG- und IgM-AK beschrieben (244); in anderen Untersuchungen wurden solche Differenzen nicht gefunden (3). Wild lebende Ratten weisen häufiger Iso-AK auf als im Labor ingezüchtete (224, S. 197).

Wahrscheinlich ist eine Überlagerung mit anderen Effekten, z.B. der Art der Ernährung oder dem Ausmaß der Durchseuchung mit Parasiten (244) verantwortlich für die Titerunterschiede bei verschiedener Lebensweise. Hingerle (137) konnte zeigen, daß die Besiedlung des Organismus mit unterschiedlichen Bakterien die Titerhöhe der PNAK in wechselndem Maße hebt oder senkt. Der Titer der PNAK würde sich daher bei anderer Lebensweise auch in anderer Höhe einstellen.

2. Geschlecht

Geschlechtsabhängige Titerunterschiede waren im vorliegenden Material nicht feststellbar. Weder die beiden Gorillas noch die beiden Känguruhs differierten in den entsprechenden Titerwerten merkbar. Auf jeden Fall ist der Einfluß des Geschlechts

geringer als der anderer Faktoren: alle vier Zebras sind weiblichen Geschlechts, haben aber keine einheitliche Titerhöhe.

Eine Geschlechtsabhängigkeit der Titerhöhe macht sich in umfangreicheren Untersuchungen bemerkbar: weibliche Mäuse haben höhere Anti-A-Titer als männliche (11, 38, 173), Kühe mehr Bakterienagglutinine als Stiere (155).

Dieser bei vielen Tierarten gefundene Geschlechtsunterschied ist seinerseits abhängig von anderen Faktoren:

- a) verwendetes Antigen: Frauen haben signifikant höhere Titer gegen Schaf-, Pferde-, Meerschweinchen-, Kaninchen-, (363) nicht aber gegen Rind- und Hühnerythrozyten (319).
- b) Blutgruppe: Anti-P-Antikörper sind vor allem bei Frauen der Blutgruppe A anzutreffen (282).
- c) Alter: Die Titer der Mäuse-AK gegen Huhn und Schaf gleichen sich im Alter bei beiden Geschlechtern an (359). Menschliche Isohämolysine überwiegen in der Jugend bei Frauen, im Alter bei Männern (115).
- d) Ig-Klasse: Für IgG und IgA gefundene Geschlechtsunterschiede waren entgegengesetzt (3) Andere Untersucher fanden eine Geschlechtsabhängigkeit nur für IgM (130). Bei Männern nehmen indirekte Anti-A-Agglutinine im Alter zu, bei Frauen ab (115).

3. Biologischer Rhythmus

Der Einfluß dieses Faktors wird in einigen Untersuchungen bestritten, in denen weder bei Mensch (344) noch bei Pferden (224, S. 237) typische Schwankungen gefunden wurden. Bei Mäusen auftretende Titerunterschiede ließen keine Gesetzmäßigkeit erkennen (2). Selbst konstante Temperatur- und Lichtbedingungen vermindern die Schwankungen nicht (359). Sie werden auch nicht durch die jahreszeitlich wechselnde Art der Ernährung beeinflusst, da Alles-, Fleisch- und Pflanzenfresser

keine Unterschiede zeigen (13, 338). Jahreszeitliche Titerveränderungen wurden bisher beim Menschen (338), beim Schaf (361) und beim Rind (360) beschrieben. Ihr Maximum liegt im Spätsommer, das Minimum am Jahresbeginn. Auf der Südhalbkugel sind sie um sechs Monate verschoben (360). Es wird auch von einer Zunahme spezifischer Präzipitine beim Menschen im Sommer berichtet (226).

Abbildung 7 zeigt, daß auch im hier untersuchten Material die Titerwerte im Sommer ihr Maximum erreichen. Der Einfluß des biologischen Rhythmus ist anhand der relativ wenigen Vergleichsseren von verschiedenen Individuen nicht zu sichern. Bedeutsamer sind sicher die Spontanschwankungen bei einem Individuum bis zu fünf Titerstufen, bei mehreren Individuen einer Art von negativ bis 1:512 gegen dasselbe Antigen (360), bei den hier getesteten Zebras von 1:2 bis 1:128 gegen Schimpanse 6 (Tab. 2).

4. Krankheit

Einige der getesteten Tiere, die erkrankt waren, wiesen Besonderheiten im Auftreten der PNAK auf, z.B. völliges Fehlen von komplementbindenden Antikörpern oder Erhöhung der Titerwerte der KBR. Diese "Unregelmäßigkeiten" sind aber sehr geringfügig, treten nicht bei allen erkrankten Tieren, dagegen auch bei gesunden auf und lassen sich meist anders erklären, z.B. mit Unsicherheiten bei der Komplementanwendung oder dem Alterseinfluß. Lediglich bei den Frettchen ist wahrscheinlich, daß die Titererhöhung bei Frettchen 1 durch die Erkrankung bedingt ist (Abb. 8).

Hingerle konnte zeigen (137), daß bakterielle Kontamination die Höhe der PNAK beeinflusst. Auch bei Erkrankungen ändert sich demzufolge der PNAK-Titer, meist zu höheren Titern:

Dieses starke Ansteigen von Heteroagglutininen wird vielfach diagnostisch ausgewertet, z.B. bei Virushepatitis (266) und bei der infektiösen Mononukleose (z.B. 319). Nähere Details und Hinweise auf die Entstehung dieses Phänomens sind der Tabelle 19 zu entnehmen. Bei alten Menschen wies der Titerverlauf der Isoantikörper keinen Bezug zu irgendwelchen Krankheiten auf (344). Nach Salo steigt der Titer von PNAK nur bei einigen Krankheiten, z.B.: Pneumonie, Serumkrankheit, Mononukleose, Hepatitis und Viruspneumonie, bei manchen Erkrankungen wird ein Titerabfall beobachtet (263); ähnlich führen Impfungen oder Transplantationen zu einem allgemeinen Titeranstieg heterologer Antikörper (319). Auch Schwankungen im Absolutgehalt des Serums an Ig können krankheitsbedingt auftreten: IgM ist erhöht bei Trypanosomiasis, Mononucleosis und Virushepatitis, IgG bei den beiden letztgenannten und bei Kala-Azar (130).

5. Physikalische Faktoren

- a) Höhenlage: Als Kompensationsmechanismus zur Herabsetzung der in großen Höhen ansteigenden Blutviskosität ist das Phänomen zu deuten, daß die Konzentration von IgM und etwas geringer die des IgG deutlich absinkt (3). Auch die Qualität der AK ändert sich mit der Höhenlage (384).
- b) Klima: Der Ig-Serumspiegel weist in verschiedenen geographischen Regionen große Unterschiede auf. IgG- und IgM-Konzentrationen erreichen ihr Maximum z.B. in Nigeria (305). Der Einfluß des Klimas ist nicht gesichert. Bei primitiven Tieren läßt sich eine Temperaturabhängigkeit der AK-Bildung finden (187). Die rhythmische Änderung der Temperatur, der Feuchtigkeit und der Lichtverhältnisse ist eventuell für jahreszeitliche Änderungen der Phagozytose-Aktivität des RES verantwortlich (337).
- c) Bestrahlung: Nach einigen Autoren sinken nach Röntgenbestrahlung Titer der Agglutinine (140) und der Hämolyse

(367) ab. Das ebenso beobachtete Abnehmen der Bakterizidie kann auch durch eine Schädigung zellulärer Faktoren mitbedingt sein. Trotz Verschwinden des bakteriziden Effektes in diesen Fällen waren Agglutinine unverändert hoch (178). PNAK erwiesen sich auch in anderen Untersuchungen als relativ unempfindlich gegenüber Strahlen (255 u.a.). Die Bildung von 7 S-AK wird durch Bestrahlung und durch 6-Mercaptopurin (318) verzögert, was zu einer verlängerten Produktion von 19 S-Antikörpern führt, zu denen die PNAK gehören (365). Da die experimentell verwendeten Dosen sehr hoch sind, ist die Wirkung von Strahlen auf den Titer der PNAK für die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Schwankungen nicht verantwortlich zu machen.

4.2.3. Einfluß der Blutgruppzugehörigkeit auf die Titerhöhe

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Wirkung von Blutgruppenantikörpern bzw. -antigenen an mehreren Beispielen nachgewiesen werden (Kap. 3.2.3.).

1. Blutgruppe A

Ein A-ähnliches Antigen konnte im hier vorgelegten Material nur bei den Schimpansen 2 bis 6 nachgewiesen werden. Anti-A-Antikörper traten auf in Seren von Gorilla, Rhesus, Zebras und Rindern. Die Blutgruppe A wird gefunden bei Schimpansen, häufig bei Orang-Utan (247, 413) und bei vielen afrikanischen Affenarten (298).

Ein A-ähnliches Antigen existiert bei Schaf (Blutgruppe R), Rind (Blutgruppe J) und Schwein (Blutgruppe A). Ein System von vier Partialantigenen der Gruppe A wurde beschrieben, das sich in verschiedenen Kombinationen auf den Erythrozyten von Hund, Schwein, Schaf und Ziege nachweisen läßt (224,

S. 471; 86).

Der entsprechende Antikörper Anti-A wird in Gorillaseren angetroffen (415) und bei Rhesusaffen und anderen Makaken (371). Anti-R, Anti-J und Anti-A treten als PNAK (Isoantikörper) bei Schafen, Rindern bzw. Schweinen auf (361). Da Anti-A im Serum von Me A/AB fehlt, liegen hier auch niedrigere Titer gegen Schaf vor (319).

2. Blutgruppe B

Sie kommt vor bei Orang-Utans und kann bei Gorillas durch Speicheluntersuchungen nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 19). Das B-Antigen fehlt immer bei Schimpansen (247) und kann auch bei niederen Affen nur mit speziellen Methoden bestimmt werden. Bei einigen Tierarten kommt das B-Antigen auch auf Organen (z.B. Leber und Niere) vor (86). Partialantigene der B-Gruppe bilden andererseits bei vielen Tierarten eine Spezieseseigenschaft (158): sie sind "Speziesantigene" bei Rind, Schwein, Kaninchen, Hamster, Meerschweinchen (371), Robben (103) und vielen anderen Arten, nicht nur bei Säugetieren (Dahr). Analog den Partialantigenen lassen sich auch die PNAK in 5 verschiedene Fraktionen Anti-B aufteilen (271). Mensch B und Mensch AB haben niedrigere Titer gegen B-haltige Antigene, wie z.B. Mäusetumoren (196), Kaninchen (371), Meerschweinchen (319) und Ratte (374) als Mensch A oder Mensch 0. Die eigenen Ergebnisse stimmen damit überein (Tabelle 2).

3. Blutgruppe 0 (H)

Bei den Schimpansen kommt die Blutgruppe 0 in 10 bis 20 % der Individuen vor (413). Die Häufigkeit im hier untersuchten Material beträgt 14 %. Die Gruppe 0 (H) fehlt unter anderem bei Orang-Utans (247) und bei Hunden (35) und konnte nur selten bei einigen Wiederkäuern gefunden werden (25).

Außer den hier beschriebenen Fällen mit Anti-H (Guanako, Fuchs und Auerochs) wird vom Vorkommen eines solchen Anti-körpers bei Pferd (224, S. 237), Mensch (25) und einigen Raubtieren, Paarhufern und Vögeln (68, 184, 283) berichtet.

4. andere menschliche Blutgruppen

Im Gegensatz zu den Antigenen der ABO-Gruppe sind die Antigene der weiteren menschlichen Blutgruppen schwächer und nicht so weit verbreitet. Das Wirken der selteneren menschlichen Blutgruppen bzw. ihrer PNAK konnte im eigenen Untersuchungsmaterial nicht nachgewiesen werden. Ihre Existenz wird in der Literatur beschrieben.

Tabelle 13: Auftreten (+) und Fehlen (-) weiterer "menschlicher" Blutgruppen bzw. der entsprechenden PNAK in den oben angegebenen Säugetierspezies. Literaturquellen sind rechts aufgeführt.

Pri: = andere Primaten

Ag / Ak	Me	Schi	Ora	Gor	Pri	Pf	Schaf	Ri	Schw	Kan	Literatur
Le	+	+	+	+	+						247, 269
P	+	-									247, 283
Anti-P	+					+	+	+	+	+	71, 158, 184
N	+	+	-	+							247, 413, 415 417
Anti-N	+					+					277
M	+	+	+	+	+	(System aus 5 Partialag.)					247, 417
Anti-M	+					+					

5. Tierische Blutgruppen

Daß die Titerwerte bei der Heteroagglutination durch tierische Blutgruppen beeinflußt werden, ist anzunehmen, wenn auch in dieser Arbeit nicht zu belegen, da nicht bei allen Spezies und nicht bei allen Individuen einer Spezies Isoantikörper spontan auftreten. In Tabelle 14 sind Literaturangaben über Blutgruppenmerkmale bei Tieren und ihre PNAK zusammengefaßt.

Tabelle 14: Zusammenstellung einiger in der Literatur beschriebener Blutgruppensysteme. In Klammern sind Untersuchungen angegeben, bei denen auch PNAK (Iso-AK) gefunden wurden.

Primaten: Schi 416 Rhe 416 Gibbon 414 Pavian 416

Raubtiere: Hu (161) Kat (6, S.320) Nerz 224, S.211 Robbe (103)

Unpaarhufer: Pf 6, S.320; Esel 6, S.320
 224, S.49 und S. 197 224, S. 229

Paarhufer: Ri 6, S.251 Wisent Schaf 6, S. 306
 324, (361) 224, S. 93 326c, (361)

 Zie 6, S.320 Elch Schw 6, S.205; 50,52
 326 d 6, S. 296 224, S.49; (361)

Hasentiere/

Nager: Kan 269 Mee 6, S.320 Maus 6, S. 69
 Ratte (158), 372
 224, S.197 u. S. 205

andere: Fische 6, S.111 Reptilien 6, S. 139

Vermutlich sind Iso-Antikörper der tierischen Blutgruppensysteme für unerwartet hohe Titer gegen nahverwandte Arten verantwortlich (z.B. hier Esel- und Zebra-Antikörper gegen Pferd, Tabelle 2, oder Ziege und Alpensteinbock gegen Schafzellen).

Wenn sich auch in Titterschwankungen vor allem die dominierenden Antigene des ABO-Systems bemerkbar machen, so spielen doch die tierischen Gruppenantigene und ihre natürlichen Antikörper eine gewisse Rolle: gegen Pferde-Antigene (A, C, R, J) gerichtete Antikörper wurden bei 13 Tierarten gefunden; menschliche PNAK gegen Pferd-A und -C können den Titer 1:2000 erreichen (224, S. 229). Rinder besitzen PNAK gegen Schwein-0 (224, S. 123). PNAK gegen Nerz-Antigene existieren in Seren von Kaninchen, Meerschweinchen, Rind, Mensch und Marder. Diese Seren reagieren nicht mit Frettchen (224, S.211), einer Iltisunterart, der also diese Antigene fehlen. Auch die in dieser Arbeit untersuchten Frettchenzellen wurden von Menschseren nicht agglutiniert. Dies weist ebenfalls auf die Rolle der tierischen Blutgruppen bei der Heteroagglutination hin.

6. Antigene des Verdauungstraktes (Digestive_group_system)

Das von Zweibaum und anderen Autoren (425, 426, 427, 428) beschriebene System von Iso-Antigenen und Iso-Antikörpern bei einigen Säugetierspezies soll ebenfalls erwähnt werden, da einige der gegen diese Colon-Antigene gerichteten PNAK mit Erythrozytenantigenen kreuzreagieren können. Tabelle 15 gibt einen Überblick über das Vorkommen dieser Antigene bzw. ihrer PNAK bei den bisher untersuchten Spezies.

Tabelle 15: Auftreten von Iso- und Heteroantikörpern gegen Colon-Antigen der links außen angegebenen Spezies in den oben angeführten Seren (Hund-, Ratte- und Kaninchen-Antigen kreuz-reagieren z.T. mit Mensch A).

AG:	AK:	Mensch	Hund	Ratte	Kaninchen
Mensch		+		+	
Hund		+	+	+	
Ratte		+		+	
Kaninchen				+	+

4.2.4. Einfluß genetischer Faktoren auf die Titerhöhe der PNAK

1. Antikörperbildung bei einzelnen Individuen

Der Einfluß genetischer Faktoren auf die Antikörperproduktion scheint in den Fällen gesichert zu sein, in denen ein Tier überwiegend höhere bzw. niedrigere Titer als ein Artgenosse aufweist, wie es im eigenen Material bei Zebras, Kreishornschaften, Gorillas, Pferden und Katzen beschrieben wurde (siehe 3.2.4.1). Die Steuerung unterliegt einem Gen, analog dem aus der Literatur bekannten IR-Locus. Trotz der Beeinflussung der Titer durch viele spezifische und unspezifische Faktoren (siehe vorhergehende Kapitel) ergibt sich, da die Unterschiede zwischen den Individuen für alle Einzeltiter relativ konstant bleiben (3.2.4.1., 338, 360), ein paralleler Verlauf der verglichenen Kurven.

An Zwillingen läßt sich der Einfluß genetischer Faktoren, der von einigen Autoren in Frage gestellt wird, meist erhärten: die Serumkonzentration der Immunglobuline differiert bei zweieiigen Zwillingen stärker als bei eineiigen. Sie unterliegt in der Jugend einem genetischen Einfluß, der sich bei Erwachsenen nur für das IgG der Männer nachweisen ließ (304). Der Titer der PNAK zeigt bei eineiigen Zwillingen besonders oft Übereinstimmung (71, 283).

Genetische Faktoren lassen sich noch besser bei ingezüchteten Nagetieren untersuchen. Hämagglutinine sind bei Mäusen der Rasse C57BL besonders hoch (79), speziell die PNAK gegen Schaf (43), die eine reziproke Beziehung zur Tumoranfälligkeit der Stämme zeigen (74). Antikörper gegen Nitrophenyl-Haptene waren in Normalseren des CBA-Stammes am stärksten konzentriert (157). Schafagglutinine sind selten bei C3H-Mäusen (355), die aber wiederum hohe Titer gegen Mensch B und Mensch 0 aufweisen (173). Die Isoantikörperbildung bei Ratten wird ebenfalls genetisch kontrolliert und ist auf einige Rassen beschränkt (224, S. 205). PNAK gegen menschliche Blutgruppen treten deutlich nur bei einigen Kaninchen-Inzuchtstämmen auf (364).

4.2.4.2. Einfluß genetischer Faktoren auf die Antikörperbildung bei allen Individuen einer Spezies

Daß die Stärke der Antikörperbildung in vielen Fällen eine von anderen sich überlagernden Einflüssen unabhängige Art-eigenschaft ist, wurde schon in Kapitel 3.2.4.2. gezeigt. Einige Autoren haben Tierarten nach der Titerhöhe ihrer Bakterienagglutinine eingereiht: Rind - Schwein - Pferd - Schaf - Mensch - Katze - Kaninchen - Meerschweinchen - Ratte (45, 106), und allein aus der Differenz der durchschnittlichen Titerwerte auf verwandtschaftliche Beziehungen der Spezies geschlossen (45). Das ist aber nach dem hier vorgelegten Material wegen der großen individuellen Schwankungen nicht möglich; vielmehr muß mit möglichst vielen Antigenen Übereinstimmung bzw. Diskrepanz der einzelnen Titer in den verglichenen Seren ermittelt werden, also das Ausmaß der Parallelität zweier Kurven berücksichtigt werden (Abbildung 18 bis 22).

Die Reihung der Spezies nach der Titerhöhe der Bakteriophagen neutralisierenden PNAK ist ähnlich wie die oben angegebene (383) und entspricht somit der im eigenen Material er-

mittelten speziestypischen Stärke der Antikörperbildung.

In allen oben erwähnten Beispielen stehen die Nager am unteren Ende der Skala (vgl. Tabelle 2); Hämagglutinine werden ebenfalls nur selten gefunden (423). Nach der durchschnittlichen Titerhöhe gemessen stehen die Meerschweinchen vor den Ratten und diese vor den Mäusen (259). Bei Nagern wurden aber Antikörper gegen niedrigere Wirbeltierklassen (178), vor allem Vögel, gefunden (97).

Nicht nur die Stärke der Antikörperbildung kann demnach ein - wohl durch Vererbung festgelegtes - Speziescharakteristikum sein; auch die Tatsache, daß gegen einige Tiergruppen besonders hohe oder gar keine PNAK vorliegen, muß durch Vererbung bedingt sein.

4.2.4.3. Einfluß der Agglutinabilität auf die Titerhöhe

Die Arbeiten anderer Autoren bestätigen die bereits in Kapitel 3.2.4.3. zusammengefaßten Ergebnisse. Gut agglutinabel sind die Erythrozyten der Nager, Kaninchen, Vögel und Menschen (97, 259). Die Empfindlichkeit der menschlichen Zellen ist altersabhängig und erreicht bei zwanzig Jahren ein Maximum (292).

Hinsichtlich ihrer Agglutinabilität können auch Schafe (143) und Rinder (97) in mehrere Klassen eingeteilt werden; Rinderythrozyten sind prinzipiell sehr schlecht agglutinabel, desgleichen Makaken und andere Altweltaffen (158) und Gorillas (415). Bei ihnen wurden fast keine Agglutinogene auf den Zellen gefunden; selten reagieren sie schwach mit Anti-B (413).

Die in dieser Arbeit untersuchten Equiden ließen sich nach

ihrem Agglutinationsverhalten ebenfalls in drei Gruppen einteilen, wobei das Tarpanpferd von den übrigen Pferden wegen der schlechten Agglutinabilität zu trennen war und den drei Zebras zugeordnet wurde.

Die Existenz einiger für PNAK erreichbarer Agglutinogene bei Gorillas und Rindern ist im vorliegenden Material nachzuweisen: Gorilla-Antigene reagierten mit spezifischen Antikörpern in Seren von Pferd, Schwein 1, Schafen, Ziegen und einigen Hirschen, Rinder-Antigene mit Seren von Mensch-0, Grüner Meerkatze, Fuchs 2, Katze 1 und Kreishornschaf 2 (Tab. 2).

Die Agglutinabilität und damit die Titerhöhe wird beeinflusst durch:

1. Erreichbarkeit der Rezeptoren, Dicke von Oberflächenmucoidschichten (389),
2. Art der Rezeptorenverteilung (144) und
3. Dichte der Rezeptoren auf der Zellmembran (145, 245).

4.2.5. Einfluß der verschiedenen Testverfahren auf die Titerhöhe

Wegen der Unsicherheit der C-abhängigen Tests ist ein Vergleich mit anderen Verfahren schwer möglich. Katzen- und Hundeseren binden Meerschweinchenkomplement schlecht (107). Die hierdurch und durch andere Faktoren (siehe 4.1.3. und 4.1.4.) bedingten negativen Ergebnisse bei diesen und bei Schweine- und Pferdeseren (KBR Tab. 5) sollten nicht als sicher gewertet werden. Sie lassen weder den Schluß auf das Fehlen komplementbindender Antikörper noch auf die Abwesenheit von präformierten natürlichen Antikörpern überhaupt zu. Wie aus den Abbildungen 14 und 15 ersichtlich ist, sind Seren, die im LCT und in der KBR negativ sind, in den Agglutinationstests oft deutlich positiv und umgekehrt. Es liegen also die mit verschiedenen Methoden gemessenen PNAK in den Seren voneinander unabhängig vor.

Schafagglutinine und -hämolysine in Mäuseseren sind zwei eigenständige Antikörpergruppen mit differentem Titerverlauf (2).

Desgleichen zeigen Titer eines Serums gegen ein bestimmtes Antigen keine Kongruenz, wenn Antikörper verschiedener Ig-Klassen bestimmt werden. Zum Beispiel haben Menschen der Blutgruppe 0 mehr IgG-Antikörper als Mensch A oder B (93). Daher kann ein wechselndes Verhältnis von IgG- und IgM-Antikörpern (38), trotz gleichen Gehalts an Antikörpern insgesamt, zu unterschiedlichen Isoagglutinintitern führen, wenn einmal eine Hämagglutination, einmal ein Coombs-Test oder andere Methoden angewendet werden (252).

Daß mit verschiedenen Tests bestimmte PNAK eigenständig im Serum existieren und die Titermessungen dementsprechend schwanken, kann folgendermaßen erhärtet werden:

1. Die Antikörper entstehen zu verschiedenen Zeitpunkten im selben Individuum, z.B. Bakterien- und Hämagglutinine (147), Cytotoxine und Hämagglutinine (5) und PNAK gegen Erythrozyten verschiedener Spezies (98).
2. Die Antikörper existieren nicht gleich lang in einem Individuum, z.B. Hämagglutinine und Hämolysine (73).
3. Es bestehen wechselnde Verhältnisse zwischen den Titerwerten zweier Tests (= gegensätzlicher Kurvenverlauf, vgl. Abb. 14 und 15), z.B. bei Hämagglutination und Hämolysetest (219, 39), Bakterienagglutination und KBR (214), HAGGL und LCT (150). Agglutinine und Lysine schwanken unabhängig voneinander (278).
4. Leukoagglutination durch PNAK tritt auch bei ABO-Kompatibilität auf (243).
5. Antigengemeinschaften (z.B. bei Granulozyten und Lymphozyten beim Schwein (326 b), beim Menschen zwischen Leukozyten und Erythrozyten (114)) bzw. Antigenunterschieden zwischen den Zellarten machen sich durch ähnliches bzw. gegensätzliches Reaktionsverhalten bemerkbar und werden durch Absorption nachgewiesen: Erythrozyten absorbieren in bestimmten Fällen keine Antikörper gegen Leukozyten und Lymphozyten (135, 385, S. 98); nach Absorption der Agglu-

tinine bleiben Hämolysine (317), Präzipitine (138) oder auch Cytotoxine (5, 195) zurück; Antikörper gegen Schweineerythrozyten sind durch Schweineniere nicht zu absorbieren (276).

4.3. PNAK und zoologische Systematik

4.3.1. Zunahme der Titer mit zunehmender zoologischer Entfernung

Zu diesem Phänomen gibt es nur wenige Literaturhinweise. Meist wird nur festgestellt, daß Erythrozyten nahverwandter Spezies nicht agglutiniert werden (372, 37). Die weitere Einreihung der untersuchten Arten erfolgte dann oft unabhängig von der zoologischen Systematik nach dem Durchschnittstiter jeder Spezies (z.B. 97).

Abbildung 16 zeigt, daß die Titerhöhe gut mit der zoologischen Entfernung korreliert. Innerhalb einer Gattung lassen sich fast nie Antikörper finden - Ausnahme sind die Isoantikörper, vor allem bei Primaten und Paarhufern. Innerhalb der Familie bestehen ebenfalls nur niedrige Titer. Seitens entfernter Angehöriger der gleichen Ordnung können die Titer dann bereits Werte erreichen, die den außerhalb der Ordnung gemessenen entsprechen (z.B. Schweineseren gegen Hirschzellen). Bei eingehenderen Untersuchungen von PNAK gegen Primaten wurde eine ähnliche Gesetzmäßigkeit des Titeranstiegs gefunden (309).

Die Einreihung von Tiergruppen nach dem Durchschnittstiter der PNAK gegen ein bestimmtes Antigen innerhalb der Ordnung entspricht also gut der zoologischen Entfernung der getesteten Spezies zu diesem Antigen (Abb. 16). Außerhalb der Ord-

nungen gilt diese Gesetzmäßigkeit nicht mehr; die Reihenfolge der fremden Ordnungen nach dem Durchschnittstiter der PNAK gegen dieses Antigen erlaubt sicher keine eindeutigen Aussagen über die zoologischen Beziehungen der Ordnungen untereinander: z.B. müßten danach Känguruhs eng mit den Unpaarhufern und entfernt mit den Primaten verwandt sein (Abb. 17).

In der Reihenfolge der Ordnungen nach dem Durchschnittstiter der PNAK spiegelt sich aber die Tatsache wider, daß genetisch bedingt die Antikörperbildung bei einer ganzen Ordnung gegen bestimmte Antigene besonders kräftig bzw. schwach sein kann, z.B. generell schwach bei Nagern (in Abb. 17 weggelassen) oder bei Paarhufern relativ schwach gegen Raubtierantigen (Abb. 17, vgl. auch 4.2.4.).

4.3.2. Parallelverhalten von Antikörpertitern bei enger zoologischer Verwandtschaft der verglichenen Seren

Bedingt durch individuelle Faktoren (Alter, Geschlecht, Krankheit, Veranlagung) können bei Artgenossen vereinzelt starke Titerunterschiede der PNAK gegen ein- und dasselbe Antigen auftreten. In der Regel betragen diese Differenzen etwa 1 bis 3 Titerstufen und treten außerdem gegen die meisten untersuchten Antigene auf. In den graphischen Darstellungen (Abb. 18 - 22, Kap. 3.3.3.) ergibt sich so ein ähnlicher Verlauf der zwei Serumtiterkurven. Da die Testantigene für beide Seren identisch waren, ist die Kongruenz der Kurven nur mit der Annahme eines ähnlichen PNAK-Gemisches in den verglichenen Seren zu erklären.

Wie weiter unten noch erläutert wird, ist die Bildung der ONAK in vielen Fällen von antigener Stimulation abhängig. Vergleichbare Umwelteinflüsse bei Artgenossen führen zur Induktion ähnlicher Antikörper.

Trotz ausreichendem Antigenangebot werden aber bestimmte PNAK von den Individuen einer Spezies dann nicht gebildet, wenn der Organismus wegen Kreuzreaktion mit dem Antigen nicht immunologisch reagieren kann, also tolerant ist.

Beide Faktoren - gleiche Umwelteinflüsse und gleiches Antigenmuster bei Artgenossen - bedingen durch die Stimulation bzw. die Unterdrückung bestimmter Antikörper letztendlich ein ähnliches PNAK-Gemisch in allen Seren einer Spezies. Unterschiedliche Antigenausstattung führt daher auch zu anderer Zusammensetzung der PNAK, wofür die Blutgruppenantigene und -antikörper das bekannteste Beispiel sind.

Das genetisch bedingt bei Artgenossen ähnliche Antigenmuster ist nicht nur - indirekt - für Parallelverhalten der Seren verantwortlich, sondern auch - direkt - für Parallelverhalten der Erythrozyten (vgl. nächstes Kapitel).

4.3.3. Parallelverhalten von Erythrozyten als Zeichen der engen zoologischen Verwandtschaft

Das in Kapitel 3.3.4. beschriebene, für jede Spezies typische Reaktionsverhalten läßt sich nur mit der Annahme erklären, daß die Membran der Zellen bei allen Vertretern einer Tierart sehr ähnliche Antigendeterminanten auf der Oberfläche trägt. Dieses Phänomen wurde bei serologischen Untersuchungen wiederholt beschrieben:

Erythrozyten verschiedener Mäuse (423) und Zellen von Mensch und Schimpanse (335) zeigen alle jeweils ein gleiches Agglutinationsverhalten im Test mit Normalseren. Die Ähnlichkeit im Antigenmuster bei nahverwandten Arten läßt sich auch mit anderen Methoden demonstrieren; so werden z.B. Mensch- und Rhesuszellen durch Wiederkäuer-, Kaninchen- und Gänseserum in

einem bei beiden Arten gleichen Ausmaß hämolysiert (372). Desgleichen besteht hinsichtlich der Gewebsantigene zwischen Mensch und höheren Affen eine bessere Übereinstimmung als zwischen diesen und den niederen Affen (8, S. 437). Ebenso zeigt die Kreuzreaktion der Lymphozytenoberflächenantigene bei Nagern, Kaninchen und Schaf eine Abhängigkeit von der phylogenetischen Relation (315).

Nicht nur im Test mit dabei verwendeten Immunseren, sondern auch mit Normalseren wird die Ähnlichkeit der Antigenmuster bei enger phylogenetischer Beziehung offenbar: Parallelverhalten verwandter Antigene bei der Reaktion mit PNAK wurde nicht nur bei Säugern (vgl. Abb. 23 bis 28), sondern auch bei Vögeln (13), bei Bakterien (155) und bei synthetischen Haptenen beobachtet (157).

Es gibt demnach eine für jede Art kennzeichnende Durchschnittszusammensetzung im Mosaik der Rezeptoren (193), von denen ein großer Teil bei verwandten Tierarten in die Zelloberfläche miteingebaut wird. Bei entfernter verwandten Spezies der gleichen Tiergruppe lassen sich dagegen nur noch wenige dieser Rezeptoren nachweisen (192). Ein derartiges System von fünf Determinanten bei Primaten wurde von Ruffié beschrieben: einige treten bei allen Primaten auf, andere wiederum nur bei Schimpansen, bzw. Pavianen und deren nächsten Verwandten (312).

Mit Ausnahme der Blutgruppenantigene tragen also alle Individuen einer Spezies einige gemeinsame Antigene (190, 310). Dieses Antigenmosaik setzt sich z.B. zusammen aus:

1. Speziesantigenen. Sie können durch Absorption (319), Mixed agglutination (59) oder passive Hämagglutination nachgewiesen werden (31).

2. Tiergruppenspezifischen Antigenen. Sie können nahe benachbarten Arten (z.B. bei Primaten (311) oder auch größeren Gruppen (53, 319) gemeinsam sein. Es gibt ein spezifisches Säuger-, bzw. Vogelantigen (41, 104). Auch für umfangreichere Gruppierungen (z.B. Wirbeltiere) wurden charakteristische Antigene gefunden (386, 387).
3. "Blutgruppenantigene" können bei einigen Arten eine Spezieseseigenschaft darstellen, z.B. die Blutgruppe B (371), desgleichen das Forssman-Antigen (362).
4. Transplantationsantigene sind meist artspezifisch (148). Beim Menschen zum Beispiel gehören die HL-A-Antigene zum Komplex des Spezies-Antigens (164). Träger dieser Speziespezifität sind in der Regel Proteine (176, 193).

4.3.4. Abnahme des Parallelverhaltens von Antigenen mit zunehmender zoologischer Entfernung

Anhand der Abb. 31 läßt sich die Abnahme des Parallelverhaltens von Antigenen mit zunehmender zoologischer Entfernung demonstrieren: Die darin dargestellten Agglutinationskurven von sechs Hirschen zeigen bei den beiden Sambar- und den beiden Rothirschen jeweils sehr ähnlichen Verlauf; die Kurve für Barasinghahirsch und besonders die für den weit entfernten Maultierhirsch differieren dagegen deutlich. Die folgenden Abbildungen 32 - 35 zeigen, daß diese Gesetzmäßigkeit für alle untersuchten Ordnungen gilt.

Daraus folgt, da das Reaktionsverhalten durch den Rezeptorengehalt der Zellmembran bedingt ist, daß mit zunehmender zoologischer Entfernung die Änderungen im Antigenmosaik größer werden:

1. Speziesantigene sind bei den nahverwandten Arten noch schwach wirksam (59), lassen sich aber meist jenseits der zoologischen Familie nicht mehr nachweisen.
2. Blutgruppenantigene setzen sich oft aus einem Komplex von Partialantigenen zusammen. Blutgruppe M besitzt beim Menschen 4 - 5 Komponenten; die Zahl dieser Komponenten bei den anderen Primaten mit Blutgruppe M nimmt mit zunehmender zoologischer Entfernung (417) ab. Eine ähnlich allmähliche Änderung der Zusammensetzung von Partialantigenen bei entfernteren Tierarten konnte für das Forssman-Antigen (362) bei Paarhufern und für die Blutgruppen A (224, S. 471) und B (69) nachgewiesen werden.
3. Histokompatibilitäts- und Blutgruppeantigene finden sich zum Teil auch bei verwandten Arten, wenn auch nicht in kompletter Anzahl (z.B. bei Pferden und Eseln (224, S. 229) und bei Hund, Wolf, Fuchs und Schakal).
4. Weitere bei nahverwandten Spezies gefundene Antigengemeinschaften sind in Tab. 19 aufgeführt (S.146 - 151).

Die Abnahme dieser Antigengemeinschaften mit zunehmender zoologischer Entfernung bedingt eine allmähliche Änderung im Antigenmosaik, d.h. eine entsprechende Änderung im Agglutinationsverhalten der Erythrozyten.

4.4. Vorkommen von präformierten natürlichen Antikörpern

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, daß

1. jede untersuchte Tierart PNAK besitzt.
Die absolute Titerhöhe unterliegt
 - a) individuellen Schwankungen,
 - b) ist von genetischen Faktoren kontrolliert,
 - c) ist von der angewendeten Methode abhängig.

2. gegen jedes getestete Antigen, vor allem in weit entfernt verwandten Tierarten, PNAK verschiedenster Art vorliegen, wenn auch nicht in jedem Serum in gleicher Verteilung.

Da in dieser Arbeit nur Antikörper gegen einige Säugetierantigene bestimmt wurden, sollen im folgenden Beispiele für PNAK gegen eine Reihe anderer Antigene angeführt werden, die mit wenigen Ausnahmen alle in Säugetierseren vorkommen.

4.4.1. PNAK gegen Zellen und Organe

Die Untersuchung dieser PNAK war Gegenstand der Experimente dieser Arbeit (vgl. z.B. Tab. 2 - 5). In der folgenden Tabelle 16 sind weitere Arbeiten über PNAK gegen Zellen und Organe zusammengestellt.

4.4.2. PNAK gegen Tumorzellen

Menschliche Antikörper gegen Leukämiezellen (26), andere Tumorzellen, gegen Burkitt-Lymphom (134), gegen Aszites- und andere Tumoren der Maus und andere modifizierte Zellen (196) wurden beschrieben. In Meerschweinchenseren werden gegen Maus-Lymphom gerichtete Antikörper nachgewiesen (401); in Seren tumorresistenter Mäusestämme treten PNAK gegen Mäuseleukämie-Antigen auf (9). Bei vielen Vertretern der Primaten, Raubtiere, Paarhufer und Vögel wurden Antikörper gegen Sarkomzellen der Maus gefunden (195 , dort auch weitere Literatur).

Tabelle 16: Vorkommen von präformierten, natürlichen Hämagglutininen, Leukagglutininen, Lymphozytotoxinen und komplementbindenden Antikörpern bei den links außen angeführten Spezies unter Angabe der zugehörigen Literaturstellen. Spezielle Antigene sind in Klammern angegeben.

AK gegen:	Erythrozyten	Leukozyten	Lymphozyten	Leber, Niere u.a.
diese Arbeit:	Tabelle 2, d)	Tabelle 3	Tabelle 4	Tabelle 5
In Seren von:				
Mensch	41, 168 s.u. a), b)	171, 243 385, S.98 (Iso-AK)	94,95 (Maus) 134,245 (ABO) 168, c) 181 (Impfung) 411 (Gravid.)	18 (Spermien) 136 (Schwein) 250 (Kan, Schaf) 427 (Colon)
Hund	41 342 (Mensch)			204 (Schaf) 250 (Kan), 276 (Schw) 425 (Colon)
Katze	6, S. 320			
Pferd	202 (Anti-M) 325			
Rind	63, 191, 261 361 (Iso)	158		
Schaf	63, 261, 361 (Iso)			
Ziege			166 (Maus)	
Schwein	321 (Iso-AK)		326 a	
Kaninchen	158, 364	330	58 (Rat), 135 330 (Me), 369	141 (Rat), 346 (Hu) 428 (Colon-Iso-AK)
Maus	43, 418 (Schaf) 173 (Me), 355 (Huhn)		369	
Ratte			369	409 (Auto-AK) 426 (Colon)
Meersch.			369	
Beuteltiere	63			
Vögel	16, 68			
Fische	64			
Neunauge	222			
Wirbellose	104, 113, 387			
Hummer	386			
Schnecken	36			

- a) Mensch-Antikörper gegen Kaninchen (363, 378, 381), Rhesus (266) und Schaf (278, 363)
- b) Isoantikörper: B (271), O (25), P (283), E (129), I (63); vgl. Kap 4.2.3.
- c) Lymphozytotoxine des Menschen gegen Hund, Pferd, Schwein, Kamel, Hirsch und andere Paarhufer
- d) Größere Untersuchungen über PNAK gegen Erythrozyten mit weiterer Literatur: 98, 190, 209, 219, 297, 319, 356.

4.4.3. PNAK gegen Abbauprodukte des Organismus und gegen Immunglobuline

Globulin: Antiglobuline existieren in den Seren von Kaninchen und vielen anderen Spezies (405).

IgG: Ziege und Kaninchen besitzen Antikörper gegen IgG der Maus (166). Gegen IgG-Fragmente liegen Antikörper bei Kaninchen (294), Mensch (268) und anderen Primaten (220) vor. Gegen papainisiertes (220), pepsin-behandeltes (294) und trypsinisiertes IgG (404) treten Antikörper auf z.B. bei Kaninchen und Primaten. Auch gegen autologes IgG lassen sie sich nach Verbrennungen nachweisen (162).

IgM: Beim Menschen wurden PNAK gegen IgM-Varianten gefunden (213).

IgA: Der Mensch besitzt Antikörper gegen pepsin-behandeltes IgA (420).

Bence-Jones-Proteine: Vor allem gegen L-Ketten-Determinanten gerichtete PNAK können beim Menschen nachgewiesen werden; sie sind bereits im foetalen Serum vorhanden (91).

Erythrozyten: Mit Perjodat und Trypsin behandelte Erythrozyten werden von PNAK des Menschen agglutiniert. Dieser Antikörper wird bereits vom Foeten produziert und konnte auch bei Tieren gefunden werden (227, 151).

4.4.4. PNAK gegen Bakterien

In einer Literaturübersicht (Tabelle 17) soll im folgenden angegeben werden, gegen welche Bakteriengattungen bereits PNAK nachgewiesen wurden.

Tabelle 17: Übersicht über PNAK gegen die links außen angegebenen Bakterien in den oben angeführten Spezies unter Angabe der Literaturstellen.

Bakterien:	PNAK:	allgemein	Me u.a. Prim.	PF	Schw	Ri, Zie Schaf	Kaninch u. Nage
Micrococc.:	Sarcina		236				
	Staphyloc.		200	295 (u.a. Huftiere)			57
Streptoc.:	Streptoc.		236				
	Diploc.	343					
Corynebacteriaceae:			236, 286	236	286		
Bacillaceae:	Bacillus		236	297 (u.a. Huftiere)			
	Clostridium				286	286	
Neisseriaceae:	Neisseria		56				
	Veillon.	92	92				
Pseudomonaceae:	Vibrio			297		85, 297	
	Pseudom.		232				
Parvobacter.:	Pasteur.	90	290				
	Brucella		290	155	155		
	Fusobact.	92	92				
Enterobact.:	Escherich.		56		34		146
	Aerobacter		232				
	Klebsiella		236	106 (u.a. Huftiere)			
	Serratia		232				
	Proteus		232, 290	297 (u.a. Huftiere)			
	Salmonellen	19, 267	290	155, 297 (" ")			27
	Shigellen		407, 155	155	106	155, 80	
	Hämophilus		241				
Actinomycetales:	Mycobact.		20, 236				
Spirochaet.:	Treponemen		159				
	Leptospira		205, 290				205
Rickettsien			100				
Weitere Literatur:		234, 297	214	214		214 45	232

Weiter wurden PNAK beschrieben, die mit einem vielen gram-positiven Bakterien gemeinsamen Antigen reagieren (52). Einige dieser Antikörper sind spezifisch für Teichoinsäure der Zellmembran (76). Ein Teil der Reaktionen mit grampositiven Bakterien (vor allem Staphylokokken) beruht aber eventuell auf einer unspezifischen Bindung der Fc-Komponente des Säuger-IgG mit dem Proteinantigen der Bakterien (183).

4.4.5. PNAK gegen Pilze

Der Mensch besitzt Antikörper gegen *Candida albicans* und gegen andere *Candida*-Arten (377), sowie gegen verschiedene *Aspergilli*-Arten (241); bei Kaninchen werden solche Antikörper erst nach Antigen-Inhalation nachweisbar (377).

4.4.6. PNAK gegen tierische Parasiten

Protozoen: PNAK gegen *Leishmania* wurden bei Kaninchen und bei Nagern untersucht; sie reagieren auch zum Teil mit Trypanosomen (329).

Cestodes: Das beim Menschen gefundene Anti-P ist gegen Antigen der *Echinococcus*-Hydatidenflüssigkeit gerichtet.

Nematodes: Anti-P reagiert auch mit Antigen von *Ascaris lumbricoides* und anderen Fadenwürmern (323).

4.4.7. PNAK gegen Nahrungsbestandteile

In Normalseren kommen Antikörper vor, die mit Stärke (262), Agar (55), Glycogen, Gelatine und Dextran (112) reagieren. Beim Menschen wurden Antikörper gegen Eiweißantigene (62) und gegen Milchprotein nachgewiesen, die aber nur bei Kindern und Jugendlichen auftreten (303).

Gegen Rinder-Serumalbumin liegen Antikörper bei Mensch (303), Hamster (82, zelluläre Antikörper), Hund und Pflanzenfressern (112) vor.

4.4.8. PNAK gegen Viren und Bakteriophagen

Unter anderem werden Antikörper gegen Influenzavirus (132), Newcastle-disease-virus (167) und Poliovirus (365) beschrieben. Viele Spezies produzieren PNAK gegen Bakteriophagen (383); gegen Coli-Phagen gerichtete Antikörper finden sich bei Pferd (153), Mensch, Meerschweinchen (61), Kaninchen (47) und anderen Arten (160). Auch gegen die Phagen von *Salmonella typhi*, *S. typhimurium*, *Shigella sonnei* und *Staphylococcus* wurden PNAK beim Menschen gefunden (160).

4.4.9. PNAK gegen synthetische Antigene

Antikörper gegen Procainamid haben Mensch und Hund (314). Penicillin-Antikörper besitzen Mensch, Kaninchen (120) und andere Arten (156).

Mit Dinitrophenyl-Liganden reagierende PNAK wurden beim Menschen (40), Kaninchen (120), bei der Maus (332), bei Reptilien (102) und Haien (201, 308) nachgewiesen.

Gegen andere Haptens (z.B. NP, NIP, Pyrimidin, 5-Acetyluracil, Oxazolon) bestehen ebenfalls bei Mensch (157), Maus, Kaninchen (156), anderen Nagern und Huftieren (157) PNAK.

4.4.10. PNAK gegen körpereigenes Antigenmaterial (Auto-AK)

Erythrozyten: Autoimmunantikörper kommen auch in den Seren Gesunder vor (234). Beim Menschen (379) treten sie unter anderem als Kälteagglutinine auf und reagieren auch mit fremden Spezies. Sie können folgende Spezifitäten tragen: Anti-I beim Menschen (66) und Kaninchen (60), Anti-O(H) beim Menschen (28) und selten Anti-M und Anti-N (277).

Leber und Niere: Autoantikörper wurden bei Kaninchen (14, 141) und Ratten (409) nachgewiesen.

Linse: In den Normalseren von Mensch, Kaninchen und Rind sind entsprechende Autoantikörper enthalten (117).

Stratum corneum: Autoantikörper wurden beim Menschen entdeckt (182). PNAK gegen modifiziertes körpereigenes Material sind in Kapitel 4.4.3. aufgeführt.

4.5. Eigenschaften der PNAK

4.5.1. Affinität

Aufgrund der Molekularbewegung ist die Affinität der PNAK zum Antigen temperaturabhängig. Viele Antikörper ergeben daher bei 4°C eine bessere Agglutination als bei 37°C (380, 407), und zwar auch PNAK der IgG- und IgA-Klasse (381). Erniedrigte Reaktionstemperatur führt häufiger zu positiven Ergebnissen und zu höheren Titern (363). Aus diesem Grund wurden auch in dieser Arbeit bei der Hämagglutination die Teströhrchen vor dem Ablesen etwa zwanzig Minuten lang bei 4°C inkubiert. Die "thermische Amplitude" der PNAK reicht von 0 bis 45°C (207). Sie soll bei Artagglutininen, die vor allem in der Kälte gebunden werden, niedriger liegen als bei blutgruppenspezifischen Antikörpern (83); bei Bakterienagglutininen konnten solche temperaturabhängigen Affinitätsunterschiede nicht bestätigt werden (349).

Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse erklären sich dadurch, daß nicht alle PNAK eine gleich gute Passung zur Antigendeterminante und damit gleichgute Affinität besitzen. Diese wiederum ist meist niedrigerer als bei Immunantikörpern, so daß bei 37°C der Antigen-PNAK-Komplex stärker dissoziiert als der AG-Immunantikörper-Komplex (412). Umgekehrt ist bei 4°C die Affinität und damit die Absorption von PNAK besonders hoch.

4.5.2. Thermisch bedingter Aktivitätsverlust

PNAK werden im allgemeinen schon bei geringerer Temperatur als Immun-AK inaktiviert (155). Hämolytine verlieren schon ab 45°C ihr Reaktionsvermögen (331) und sind bei 55 bis 60°C zerstört (33). Antikörper gegen Bakteriophagen sind bei 58°C (47), Cytotoxine des Kaninchens bei 56°C inaktiv (135). Für Agglutinine reichen die entsprechenden Werte von 50°C (209) über ca. 55°C (386), 60 bis 65°C (106) bis zu 70°C (33).

Die Temperaturempfindlichkeit ist insofern abhängig von der Affinität, als eine Konfigurationsänderung beim Erhitzen bei wenig affinen Antikörpern schneller zu einem Aktivitätsverlust führt (234). Dieser ist daher bei PNAK häufiger zu beobachten als bei Immun-AK.

Die Hitzelabilität ist aber auch von Spezies zu Spezies verschieden. Mäuse- und Rattenantikörper sind labiler als Kaninchenantikörper (232, 426), diese wiederum labiler als Hund- (209) und Mensch-Antikörper (232, 426). PNAK können durchaus in ihrem Hitzeverhalten den Immunantikörpern entsprechen, vor allem den in den ersten Tagen der Immunreaktion gebildeten Antikörpern (365).

4.5.3. Immunglobulinklasse der PNAK

Tabelle 18 gibt einen Überblick über die Eigenschaften (+ : vorhanden, - : fehlend) der verschiedenen Ig-Klassen, in denen PNAK gefunden wurden. IgD-Antikörper wurden bisher nicht entdeckt (93).

TAB. 18

Eigenschaften der Ig:	IgM	IgG	IgA
Blutgruppenantikörper	+ (78,380)	+ (3,165)	+ (93,165)
Heteroagglutinine	+ (z.B.208)	+ (319)	+ (382)
Bakterienantikörper	+ (208,233)	+ (34,56,85)	+ (34,56,85)
Virusantikörper	+ (365)		+ (382)
Bakterizider Effekt	+++ (34,233)	(+) (56)	
Agglutinat.vermögen	+++ (34,233)	(+) (56)	
Hämolytische Aktivität	+++ (56)		- (382)
Sedimentationskonst. 7 S	+ (81), a)	+ (38)	
19 S	+ (38,208)	+ (172)	
29 S und 38 S	+ (230)		
Mercaptoäthanol-empfindl.	+ (78,378)	-	+ (382)
Halbwertszeit (Mensch)	5 Tage (402)	21 Tage (402)	5-6 Tage (402)
Placentargängigkeit	- (378), b)	+ (206)	- (56)
Foetale Produktion	+ (4, 206)	+ (105)	+ (302)
Molekulargewicht	1000000 (78)	160000 (78)	
Konzentration (mg/ml)	0,8-0,9 (402)	12 (402)	2,5 (402)

a): 7 S-IgM tritt phylogenetisch (358) und ontogenetisch (274) früh auf

b): aktiver diaplacentarer Transport bei Kaninchen (137, 220)

4.5.4. Spezifität der PNAK

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die Annahme, daß PNAK spezifisch sind:

1. Es werden nicht gleichförmig hohe oder niedrige Titer in

den Normalseren gemessen; vielmehr steht die Titerhöhe in Relation zur zoologischen Verwandtschaft der untersuchten Spezies (siehe 3.3.1.).

2. Die zum Teil individuellen, Intra- und Interspezies-Schwankungen der Titer (Tab. 2) sind mit der Annahme von unspezifisch wirkenden Agglutininen nicht zu erklären.
3. Der deutliche Einfluß der Blutgruppenzugehörigkeit beweist das Wirken entsprechender spezifischer Antikörper (3.2.3.)
4. Die verschiedenen Methoden zeigen unterschiedlichen Titerverlauf (3.2.5., 4.2.5.).
5. Bei Absorptionsversuchen werden in der Regel die PNAK spezifisch gebunden; der Titer gegen verwandte Arten kann wegen bestehender Antigengemeinschaften etwas absinken (3.1.5.).

Hämagglutinine können eine streng auf die Art (219, 423) oder auf größere Tiergruppen (387) begrenzte Spezifität aufweisen. Unter anderem sind die PNAK bei Maus (355), Pferd und Hund (190), Paarhufern (423) etc. spezifisch (33). Ähnlich verhalten sich auch Bakterienantikörper bei Pferd (32), Mensch, Maus (232) und Paarhufern (419), die meist gegen Enterobacteriaceae bestimmt wurden (267). Haptenantikörper weisen ebenfalls hohe Spezifität auf (120).

Von anderen Autoren werden PNAK als nicht spezifisch beschrieben. Agglutinine können z.B. nach Elution von den absorbierenden Erythrozyten auch mit anderen Tierarten reagieren (191); Landsteiner setzte PNAK den pflanzlichen Agglutininen gleich, da sie bisweilen mit vielen Zellarten scheinbar unspezifisch reagieren.

Zur Erklärung der widersprüchlichen Berichte über Spezifität bzw. Unspezifität der PNAK können folgende Punkte herangezogen werden:

1. Speziesunterschiede: PNAK bei Vögeln und beim Menschen zeigen nicht die hohe Spezifität wie bei anderen Säugertierarten (41, 70, 250).

Eine Rolle spielt aber auch die Herkunft des getesteten Antigens: Antikörper gegen Vögel und Mensch gelten als wenig spezifisch (41). Der Mensch hat gegen einige Tierarten spezifische PNAK, z.B. gegen Kaninchen (381) und andere Arten, gegen andere nur unspezifische (319).

2. Jede Spezies besitzt mehrere verschiedene Determinanten auf der Zelloberfläche. Dazu gehören artspezifische und heterogenetische, mehreren Arten gemeinsame Antigene, außerdem organspezifische Rezeptoren und solche, die erst durch Einwirkung verschiedener Substanzen und Enzyme freigelegt werden. Artspezifische Antigene sind meist Proteine (164), heterogenetische Antigene wie Forssman- und Blutgruppenantigene meist Kohlenhydratgruppen. Normalseren enthalten PNAK gegen diese Protein- und Kohlenhydratdeterminanten (86), außerdem gegen gewebsspezifische Antigene (276, 409) und gegen diverse Abbauförm von Erythrozyten (227) unabhängig voneinander. Da die Zusammensetzung dieses gegen eine Spezies gerichteten Antikörpergemisches wechseln kann, fällt die Beurteilung der Spezifität des untersuchten Normalserums unterschiedlich aus.

3. Bei Absorptionen festgestellte Unspezifität der PNAK läßt sich oft auf kreuzreagierende Antigene zurückführen, die bei Säugern (259, 319) und bei Wirbellosen (387) und auch bei diesen beiden Gruppen (386) oder Säugern und Bakterien gemeinsam auftreten. Beispiele für solche Kreuzreaktionen sind in Tabelle 19¹ aufgeführt. So beruht die scheinbar unspezifische Reaktion der PNAK in Wirklichkeit auf der spezifischen mit kreuzreagierenden Antigenen.

1: S 146 - 152

4. Weiter kann das unspezifische Verhalten von PNAK auf der Heterogenität des Antikörperrgemisches beruhen: Es kann sich in individuell wechselndem Ausmaß aus spezifischen und unspezifischen Komponenten zusammensetzen, z.B. bei Bakterien-AK (106), Hämagglutininen (259) und Anti-B (86). Ein scheinbar unspezifischer Antikörper kann aus mehreren verschiedenen, für sich allein spezifischen Untereinheiten bestehen, wie es für PNAK bei Fischen (46), für Mensch-Anti-B (271), Rind-Anti-J (261) und Kaninchenagglutinin des Menschen (381) gefunden wurde.

Die Heterogenität der Antikörper nimmt mit der Zeit und mit dem Absinken der Antigenkonzentration bei der Immunisierung zu (89); weiter könnte zur Heterogenität beitragen, daß für eine Aminosäuresequenz viele energetisch etwa gleichwertige Faltungsmöglichkeiten von Antikörpermolekülen denkbar sind, die zu Konfigurationen mit verschiedener Affinität und Spezifität führen.

5. Größe der Bindungsstelle der PNAK

Agglutinine von Pflanzen (390), Wirbellosen (123) und einfachen Wirbeltieren (354) werden in ihrem Reaktionsvermögen bereits durch Monosaccharide völlig blockiert. Aufgrund der Kleinheit des reagierenden Molekülbezirks ist eine Passung mit anderen Antigendeterminanten relativ häufig zu erwarten. Daher zeigen sie oft "unspezifische" Kreuzreaktionen (Breitbandagglutinine!), während IgG- und IgA-Antikörper nur selten ein passendes fremdes Antigen finden, da ihre Rezeptorenfläche von etwa vier bis fünf Zuckereinheiten gebildet wird; sie besteht dagegen bei IgM oft nur aus einem Monosaccharid (165), womit unspezifisches Verhalten von IgM-PNAK erklärt werden kann. Für die Bindungsstelle von Anti-Protein-Antikörpern waren die Werte vier bis sechs Aminosäuren bei IgG und drei bis vier Aminosäuren bei IgM (251).

Da die Rezeptorenfläche bei PNAK wie bei Anti-A des Menschen von Monosaccharid- bis Pentasaccharidgröße variiert (180), sind die widersprüchlichen Berichte über die Spezifität dieser Antikörper zum Teil unvermeidlich.

6. Unterschiedliche Affinität der Antikörper

Die Affinität nimmt bei IgM- und IgG-Antikörpern mit der Zeit nach Antigenexposition zu (89, 180) und ist von der Antigendosis abhängig (231); innerhalb des gleichen IgM-Moleküls können Bindungsstellen mit unterschiedlicher Affinität liegen (174).

Hohe Affinität zu einem Antigen hat zur Folge, daß der entsprechende Antikörper auch mit entfernteren Antigenen noch eine im Test nachweisbare Verbindung eingehen kann (131) - Verbreiterung der Spezifität und Zunahme der Kreuzreaktionen während der Immunreaktion (397). Die Affinität kann zu verwandten Antigenen sogar höher sein als zum auslösenden Immunogen (218). Die bei PNAK angeblich oft schwächere Bindung an das Antigen beruht möglicherweise nur auf falscher Wahl des Testantigens.

7. Andere Bindungsorte von synthetischen Haptenen (102) am Antikörpermolekül als die "combining site" (normalerweise reagierender Molekülbezirk) oder die Bindung eines kleinen Haptens und z.B. eines Schafantigens gemeinsam an einer genügend großen Bindungsstelle (308) sind ebenfalls diskutiert worden, um das überraschende Reagieren von PNAK mit künstlichen Antigenen zu erklären.

8. Fehler bei der Absorption von spezifischen PNAK, die in einer willkürlichen Mitabsorption anderer, nicht mit dem Antigen reagierender Antikörper bestehen (236), täuschen unspezifisches Verhalten der Antikörper vor.

4.5.5. Unterschied zwischen PNAK und Immunantikörpern

Anhand der oben diskutierten Eigenschaften wurden PNAK von den Immunantikörpern unterschieden (so z.B. von Landsteiner). Eine strikte Trennung kann aber heute nicht mehr aufrechterhalten werden (234):

1. Hitzeverhalten: Da Wärme bei hohem Ausgangstiter den gleichen Effekt hat wie bei niedrigem (155), macht sich ein Aktivitätsverlust durch Erhitzen bei Normalseren stärker bemerkbar (33). PNAK können hitzestabil (254), Immunantikörper dagegen hitzelabil sein (253), jeweils in einem von der Spezies abhängigen Ausmaß (234).
2. Ig-Klasse: IgM-Immunantikörper ähneln in ihrem serologischen Verhalten den PNAK (252) und sind wie diese mercaptoäthanolempfindlich (365). 19 S-Antikörper, zu denen die PNAK zählen, werden in der Frühphase der Immunantwort bei allen Wirbeltieren (79, 393) gebildet und entstehen unter bestimmten Bedingungen auch in der Sekundärantwort (280). In der dann meist vorherrschenden 7 S-Klasse können ebenfalls PNAK angetroffen werden (56, 156).
3. Spezifität: Aus den oben erwähnten Gründen reagieren Immunsere spezifischer und mit höherer Bindungskraft als Normalseren. Bei Absorption mit entsprechenden, d.h. höheren Antigendosen kann auch bei Immunantikörpern "unspezifisches" Verhalten nachgewiesen werden (232). Auch hinsichtlich der Spezifität ähneln daher die PNAK den provozierten Antikörpern (156). Physikochemische und biologische (15, 410) Eigenschaften stellen PNAK mit den induzierten AK auf eine Stufe (38). Aus dieser Gleichstellung ergeben sich zwei mögliche Folgerungen:

1. Immunantikörper können als Ergebnis einer gesteigerten Produktion echter präformierter Antikörper angesehen werden (153, 215).
2. Nach einer anderen, gegenteiligen Ansicht existieren echte PNAK nicht, sondern sind vielmehr den in der frühen Immunreaktion gebildeten Immunantikörpern gleichzusetzen (254, 365).

Daß PNAK überwiegend 19 S-Antikörper sind, und zwar zeit-lebens, erklärt sich mit der Beobachtung, daß bei Immuni-sierung mit kleinen, wiederholten einzelnen Antigendosen nur Antikörper dieser Klasse entstehen (365, 43).

4.6. Bildung der PNAK

4.6.1. Stimulation durch das Antigen selbst

Das vorangegangene Kapitel hat wahrscheinlich gemacht, daß PNAK in ihren Eigenschaften mit bestimmten Immunantikörpern identisch sind. Das legt die Vermutung nahe, daß auch die Entstehungsart die gleiche ist. .

Folgende Gründe sprechen für die antigenabhängige Entstehung der sogenannten präformierten Antikörper:

1. Bei Immunisierung mit wiederholten, kleinen Antigendosen entstehen nur IgM-Antikörper (365), vor allem bei Verwen-dung von partikulärem Antigen mit hohem Kohlenhydratge-halt (208).
2. Selektives Auftreten spezifischer PNAK bei nur einem Zwilling, die beim anderen nicht gefunden werden (142).
3. Der IgM-Gehalt des Säuglings ist nicht vom Reifezustand, sondern vom Expositionsalter abhängig (302).
4. Der Titer der PNAK steigt bei erhöhter Darmresorption an (10).

5. Unterschiede im IgM-Gehalt zwischen verschiedenen Zivilisationsformen können auf andere Muster der Bakterien- und Parasitenbesiedlung zurückgeführt werden (244).
6. Wegen Mangel an antigener Stimulation treten bei keimfreien Tieren wenig Immunglobuline auf. Der Titer der PNAK steigt bei Kontamination mit Bakterien an (137, 235).
7. Die Möglichkeit der Toleranzerzeugung bei PNAK spricht für eine den Immunkörpern ähnliche Entstehung (15).

Es ist daher wahrscheinlich, daß zumindest die spezifischen PNAK antigeninduziert sind (38); ein "Background" unbekannter Antigene könnte die normale Immunglobulinkonzentration bedingen.

Zu den gegen das Immunogen selber gerichteten PNAK können folgende gezählt werden:

Antikörper gegen Saprophyten im Darm- (147) und Mundbereich (92), Nasen-Rachen-Raum (17, 85) und gegen andere Bakterien (159, 412), gegen (inhalierter) Pilze (377) und gegen Bakteriophagen (160, 254).

Pathogene Keime können durch inapparente Infektionen die Bildung von präformierten Antikörpern veranlassen, z.B. Shigellen (80, 407), Tetanus- (286) und Diphtherie-Erreger (419).

Antikörper gegen synthetische Haptene könnten durch Farben, Insektizide (40) und andere industrielle Produkte (102) induziert sein.

Bei der Bildung von Hämagglutininen ist möglicherweise ein Antigenreiz mitbeteiligt; z.B. steigt nach der Verfütterung von Schafantigen der Titer der Schafhämolyse an (281).

PNAK gegen Nahrungsbestandteile können durch Futterbeimengungen bedingt sein (82); diese erklären auch zum Teil die Ig-Bildung bei keimfreien Tieren, da Antikörper gegen Verunreinigungen der Diät gefunden wurden (400). Proteine

der Nahrung (24) und großkorpuskuläre Bestandteile (283) können durch die intakte Darmschleimhaut hindurchtreten und immunogen wirken.

Staub kann ebenfalls für die Ig-Bildung bei keimfreien Tieren verantwortlich sein (348).

4.6.2. Antikörperstimulation durch körpereigenes Material

Antikörper bei keimfreien Tieren sind möglicherweise durch metabolische Produkte, Exkremente, Haare und anderes Material, das in denaturiertem Zustand inhaliert oder verschluckt wurde, induziert (348, 422).

PNAK gegen denaturiertes Immunglobulin (162), gegen Auf- oder Abbauprodukte von Globulin (220) und andere Modifikationen von Globulinen entstehen eventuell durch Stimulation mit körpereigenem Material. Ähnliches gilt für Modifikationen körpereigener Zellen, z.B. von Erythrozyten (227), Leberzellen (409) und anderen (196 ; vgl. auch Tumorzellen - 4.4.2.).

Antikörper gegen synthetische Haptene wie Nitrophenylgruppen können durch Kontakt mit strukturell veränderten fremden oder eigenen Nukleinsäuren entstanden sein (201).

4.6.3. Durch kreuzreagierende Antigene induzierte PNAK

Antikörper gegen tierische Zellen und gegen selten auftretende Bakterien können am besten mit Kreuzreaktionen erklärt werden.

Durch Immunisierung mit Bakterien entstehen z.B. die Blutgruppenantikörper (86, 349, 352), Forssman-Antikörper (12),

andere Erythrozytenantikörper (324, 412), Cytotoxine (58, 135, 399), Kälteagglutinine (379), "Autoantikörper" (124), Antikörper gegen Rickettsien (100), gegen seltene Bakterien (147, 232, 241) und gegen Transplantationsantigene (7, S. 872).

Antigen tierischer Parasiten induziert die Bildung von Blutgruppenantikörpern (323) und Autoantikörpern (14). Cytotoxine und Antikörper gegen Organ- und Speziesantigene könnten durch Nahrungsbestandteile (239), Zellzerfallsprodukte (168) und Viren (181) provoziert werden.

Pflanzliches Material stimuliert eventuell die Bildung von Hämagglutininen (347).

Kreuzreaktion zwischen DNP, TNP und aggregiertem Immunglobulin (128) oder anderen chemischen Komponenten (156) können das Auftreten von Anti-Hapten-Antikörpern erklären.

Ein Großteil der PNAK kann also nach Stimulation durch das Antigen selbst oder durch ein kreuzreagierendes Immunogen entstanden sein. Sie bilden sich während der Auseinandersetzung des Organismus mit der Umwelt, wenn der Wirt immunologisch reif ist. Dabei entscheidet das Vorhandensein bzw. Fehlen gemeinsamer Partialantigene über das Ausmaß der durchschnittlichen Titerunterschiede zwischen den Spezies (168). Das Vorliegen gemeinsamer Antigene bei Wirtsorganismus und immunogenem Material verhindert die Bildung entsprechender PNAK, z.B. bei Mäusen gegen *Salmonella typhimurium* (307), bei Menschen der genetischen Blutgruppe 0 mit A-Zellen im Blut ("Chimären") die Entstehung der Antikörper gegen Blutgruppe A (158).

Da das Antigenmuster bei nahverwandten Tieren sich stark ähnelt (vgl. Tabelle 19, Kapitel 3.3.4. und 4.3.3.), ist es verständlich, daß bei ungefähr konstantem Einwirken der Umweltfaktoren in den Seren dieser Tiere ein ähnliches Gemisch von PNAK auftritt (Kap. 3.3.3.).

Tabelle 19 enthält einige Beispiele für bisher gefundene Kreuzreaktionen. Sie erklären:

1. die Bildung von PNAK gegen Antigene, mit denen der Organismus (vor allem der kurzlebiger Tiere) nie in Kontakt getreten sein kann.

Beispiele hierfür sind PNAK gegen seltene bzw. pathogene Bakterien, die durch kreuzreagierende Bakterien induziert sein können, die häufiger anzutreffen sind bzw. saprophytäre Keime darstellen (etwa bei Shigellen und Treponemen, Tab. 19 d, Nr. 137 und 140).

Weiter gehören zu dieser Gruppe PNAK gegen Erythrozyten und andere Zellen fremder Spezies und die Blutgruppenantikörper, deren Entstehen durch Kreuzreaktionen mit Bakterien erklärt werden kann: z.B. Tab. 19 a, Nr. 1 - 4, 20, Tab. 19 b, Nr. 35, 57, 89, 90 u.a., Tab. 19 c, Nr. 105, 110, 118, 122 u.v.a.; auch PNAK gegen synthetische Haptene sind möglicherweise durch kreuzreagierende Antigene induziert (Tab. 19 b, Nr. 92 und 93).

2. Übereinstimmungen im Antigenmosaik und so bedingtes Parallelverhalten verwandter Spezies (vgl. eigene Ergebnisse) und mit zunehmender zoologischer Entfernung größer werdende Unterschiede in der Antigenausstattung der Spezies.

Beispiele hierfür: vergleichbare Antigenrezeptoren bei Mensch und Schimpanse (Tab. 19 a, Nr. 2 - 13), Mensch und Rhesusaffe (Tab. 19 a, Nr. 3, 8 - 10, 15 - 26), bei Hund und Katze (Tab. 19 a, Nr. 1 - 5), Tab. 19 b, Nr. 29 - 33) usw.

Tabelle 19a: Auftreten (+) bzw. Fehlen (-) kreuzreagierender Rezeptoren bei Mensch, Affen und anderem Antigenmaterial (in der oberen Reihe angegeben). Numerierung und Bezeichnung (soweit möglich) der Rezeptoren in der linken äußeren Spalte:

Spezies:													
Antigen:	Mensch Schimp.	Gorilla Orang	Rhesus	Gibbon Meerkatze andere Primaten	Hund Katze andere Raubtiere	pferd Esel Zebra	Maus Ratte Meerschw. Hamster	Kaninchen	Schaf Ziege				
1. Forssm.	+	-		+	+	+	+		+	+	+	+	+
2. "A"	+	+	+	+	+	+	(+)	(+)	+	+	+	+	+
3. "B"	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4. "O/H"	+	+	-		+	+		+		+		+	
5. "M"	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6. "N"	+	+	+	+			+	+		+		+	
7. "P"	+	-	-										
8. G	+	+	+	+									
9. Thromb.	+	+	+	+									
10. Rhesus	+	+	+	+									
11. G	+	+											
12. G	+	+											
13. Thromb.	+	+											
14. "Le"	+	-	+										
15. V	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-
16. G	+	+	+										
17. V	+		+	+			+						
18. Protein	+		+		+	+			+	+	+	+	+
19. "I"	+		+		(+)	-	-	(+)	-	+	+	+	-
20. Colon	+		+		+		+		+				
21. Colon	-				+		-						
22. Colon	+		(+)										
23. T	+		(+)				+						
24. Sp	+		+										
25. Sp	+		+										
26. G	+		+										
27. Sp ?	-	-	-	+									
28. Sp ?	-	-	-	-	+								

Lit: a) 12, 17, 23, 39, 44, 65, 99, 152, 353, 362 u.a.

b) 35, 41, 65, 67, 84, 99, 121, 123, 158, 175, 180, 184, 224 (S. 471), 247, 261, 296, 324, 325, 350, 361, 413, 414, 416, 425 u.a.

c) 25, 41, 67, 70, 84, 103, 158, 184, 197, 224 (S.471), 247, 271, 296, 347, 350, 351, 372, 413, 414, 415, 416

d) 35, 184, 225, 247, 350, 351, 354, 375, 413, 416

z. B. Blutgruppe, G (= Gewebsantigene, Transplantationsantigene), V (Virusrezeptor), Sp (Speziesantigen) u. a. Rechts außen ist die zugehörige Literatur angegeben.

Hirsch Elen Kamel	Schwein Flußferd	Opossum andere Säuger	Huhn Taube andere Wirbelt. Wirbellose	Pflanzen Streptok. Staphylok. Pneumoko.	Salmon. Paratyphus Shigellen E. Coli	Corynebakt. Proteus andere Bakterien andere Substanzen	Literatur
- - H	- + + + (f) +	+ +	+ + + + + +	+ + + +	+ + + +	+ + +	a) b) c) d) e) f) 247, 323
				+			385, S. 98 8, S.429 413, 415 g) h) 8, S.429 247, 413
(in verschiedenen Kombinationen)							300 336 256 53 i) 427, 425 427
+ + - -	+ + - -	+ -	-	-	- +	-	427 366, 374 59, 239 31 164 309 309

) 8 (S. 37), 158, 194, 247, 327, 415, 417

) 8 (S. 37), 158, 184, 194, 247, 327, 415, 417

) 7 (S. 872), 289, 424

) 8 (S. 437), 148, 299

) 63, 66, 223, 319, 379

Tab. 19 d: Vorkommen kreuzreagierender Antigene bei Bakterien.
Anordnung wie in den vorigen Tabellen a bis c.

Spezies: Antigen:	Pilze	Streptok.	Staphylok.	Pneumok.	Shigellen	E. coli	Mycobact.	Proteus	Trepon. andere Bakterien	Viren, Rick	Literatur	reagierende Antikörper
134.	+			+							260	Immun-Antikörper
135.		+	+	(u.a. grampos.)							52	
136.		+	+						+		385, S.8	
137.					+	+					407	PNAK
138.							+		+		12, 240	PNAK
139.								+		+	12, 100, 152	
140.									++		159	
141. (weitere Beispiele)									++		205, 241	

Weitere Literatur über kreuzreagierende Antigene: 12, 44

3. "unspezifisches" Verhalten von PNAK, z.B. bei Absorptionen, das auf die eher streng spezifische Reaktion mit in der belebten Natur weit verbreiteten Antigenen zurückgeführt werden kann:

Gegen menschliche Blutgruppen gerichtete PNAK werden wegen der weiten Verbreitung dieser Antigene (Tab. 19 a, Nr. 1 - 7 u.a.) von den Zellen vieler Spezies absorbiert. Der reagierende Bezirk von PNAK (vor allem von IgM-AK) ist wesentlich kleiner als der von Immun-Antikörpern (vgl. Kap. 4.5.4.5.); ein passender Reaktionsbezirk ist daher bei vielen Antigenen anzutreffen.

Das ("unspezifisch") breit gefächerte Reaktionsvermögen mancher PNAK ist also auf die streng spezifische Bindung an flächenmäßig kleine Antigen determinanten zurückzuführen. Phytagglutinine und Helix- und andere Wirbellosen-Agglutinine und Virus-Rezeptoren reagieren ebenfalls spezifisch mit kleinen Molekülbezirken. Da sie aus diesem Grund ein wesentliches Hilfsmittel bei der Erforschung der Antigenstruktur und der Zusammensetzung des Antigenmosaiks sind, wurden sie in der Tabelle 19 mit berücksichtigt.

4.6.4. Antigen-induzierte Immunglobuline mit fremder oder unbekannter Antikörperaktivität

Bei der Immunisierung werden neben den spezifischen Antikörpern noch unspezifische Immunglobuline ähnlicher Aminosäurezusammensetzung gebildet, die aber in der Konzentration keine Korrelation zu den Immunantikörpern aufweisen (394). Der Anstieg der "unspezifischen" Globuline ist immer stärker als der der Antikörper (340), die etwa 40 % der neugebildeten Immunglobuline ausmachen (394).

Diese "unspezifischen" Immunglobuline ohne Antikörperaktivität erscheinen erst bei der Immunisierung und zeigen eine enge strukturelle Beziehung zu den zugehörigen Immunantikörpern (270). Sie gehören der IgG-, IgA- und vor allem der IgM-Klasse (257) an und werden besonders in der Frühphase der Immunreaktion gefunden (397). Das Verhältnis zwischen spezifischen Antikörpern und den unspezifischen Globulinen verschiebt sich im Alter zugunsten der letzteren (118).

Da bei der Immunreaktion auch Antikörper mit Spezifität für andere Antigene gebildet werden (218), ist es denkbar, daß durch Austestung mit einer "Batterie" von Antigenen bei den unspezifischen Globulinen Antikörperaktivitäten z.B. wie bei Myelomproteinen (180) nachgewiesen werden.

Manche der oben beschriebenen PNAK könnten so sekundär bei der Reaktion gegen irgendwelche bekannten Antigene mitgebildet worden sein.

Die bei Foeten (105, 340) und keimfreien Tieren (422) auftretenden Immunglobuline stellen daher nicht unbedingt "inertes" Globulin dar, sondern auch spezifische PNAK gegen unbekannte Antigene. Eine Ursache für mangelnde feststellbare Antikörperaktivität kann auch die niedrige Affinität einiger dieser in der Frühphase der Immunreaktion (mit)gebildeten Immunglobuline sein (397).

4.6.5. Spontane, antigen-unabhängige Bildung von PNAK

In den vorigen Kapiteln wurde das Auftreten von PNAK auf den Stimulus von direkt- oder kreuzreagierenden Antigenen und möglicherweise von Antigenen, die mit dem induzierten Antikörper keine Bindung eingehen, zurückgeführt. Eine spontane Bildung von PNAK, wie sie früher unter dem Schlagwort "Sero-genese" postuliert wurde, kann aber auch heute noch nicht völlig ausgeschlossen werden (38, 112, 156, 234).

Folgende Punkte können für eine teilweise spontane Bildung von PNAK sprechen:

1. In der Natur weit verbreitete Proteine mit spezifischen combining sites werden spontan gebildet (186), z.B. Helix-agglutinine. Phylogenetisch altes 7 S-IgM ist auch in der Ontogenese spontan zu finden (274).
2. Immunglobulin trägt zur Plasmaosmolarität bei und hat möglicherweise Transportfunktion (201). Beides setzt eine physiologische Bildung voraus.
3. Immunglobulin wird am Anfang des Lebens unabhängig vom Antigenreiz gebildet - z.B. in bestimmten Fällen IgM bei Neugeborenen (172) - und enthält höchstwahrscheinlich oder sogar ausschließlich Antikörper gegen dem Körper unbekannte Antigene (154).

4. Solange bei keimfreien Tieren die Keimfreiheit gewährleistet ist, ist eine physiologische Bildung von Immunglobulin denkbar (257, 400).
5. Foeten produzieren Immunglobuline (357) bereits zu einem Zeitpunkt, in dem sie auf Antigenreiz noch nicht reagieren (101). Man findet im Foetalserum aktiv gebildetes IgG (105), IgA (302) und IgM (4, 206). IgM wird beim Menschen ab der 10. Schwangerschaftswoche (345) gebildet. In dieser Fraktion des Foetalserums sind Iso-Antikörper (370), Antikörper gegen Salmonellen (357), Bence-Jones-Proteine (91), gegen IgG und andere Antigene (376) enthalten.
6. Die Bildung von IgM erfolgt in anderen als den reifen Plasmazellen (156) und ist durch bei Immunantikörpern sonst wirkungsvolle experimentelle Maßnahmen nicht zu unterdrücken (255).
7. Stimulation durch kreuzreagierende Antigene kann nicht alle PNAK erklären, vor allem nicht bei kurzlebigen Tieren, die ja weniger Kontakt mit Antigenen haben (232). Spontanbildung erscheint daher möglich z.B. für einen Teil der Iso-Antikörper (11) und anderer, seltenerer Blutgruppenantikörper (129) - auch bei niederen Wirbeltieren (187) -, für Antikörper gegen Phagen seltener Bakterien (160), gegen IgG (220) und gegen Gewebsantigene (141).
8. PNAK können als Vorstufen der Immunantikörper gelten (368) und Erkennungsfaktoren des Immunsystems darstellen (40, 198). Einige Theorien der Antikörperentstehung postulieren ihre spontane Bildung in kleinen Mengen als Grundvoraussetzung für die immunologische Reaktionsbereitschaft (88, 154, 333).
PNAK kommen auch zellgebunden, unabhängig vom Serum-Immunglobulin, vor (127). Sie haben wahrscheinlich Rezeptorenfunktion, gehören der IgM- (eventuell auch der IgD-) Klasse an (306) und werden vom Lymphozyten aktiv produ-

ziert und sezerniert (395).

4.7. Biologische Bedeutung der PNAK

4.7.1. Phylogenetische Vorstufen und ihre Funktionen

PNAK der 7 S-Klasse werden bei primitiven Wirbeltierklassen nicht gefunden (110); sie treten aber bei Fischen in der Sekundärantwort auf (113), allerdings ohne zu einer anamnестischen Reaktion zu führen. 19 S-IgM-Antikörper lassen sich bei allen Wirbeltieren nachweisen (110).

Phylogenetisch alte Immunglobuline wie IgM-Untereinheiten (358) und 7 S-IgM als Vorstufe zu 19 S-IgM haben sich bis in höchste Evolutionsstufen erhalten und werden in einigen Fällen (Neugeborene, bestimmte Krankheiten) noch beim Menschen angetroffen (274). Alle Immunglobulinketten lassen sich auf einen gemeinsamen Ursprung zurückführen, wobei μ -Ketten die phylogenetisch ältesten sind (222).

Es ist denkbar, daß die primitiven Wirbeltierimmunglobuline ihrerseits aus Vorstufen, aus Wirbellosen-Protein entstanden sind (46); bei Wirbellosen-Agglutininen konnten gewisse antikörperähnliche Eigenschaften nachgewiesen werden (388) - bei Phyttagglutininen nehmen die Unterschiede zu den klassischen Antikörpern jedoch stark zu, z.B. Hitzebeständigkeit oder wesentlich höherer Kohlenhydratanteil (375).

Die Bildung der primitiven Vorstufen erfolgt zu einem großen Teil spontan. Möglicherweise werden daher auch bei hochentwickelten Tieren Immunglobuline ohne Stimulus gebildet, die vielleicht noch teilweise die ursprünglichen Funktionen erfüllen und nur sekundär, zufällig eine nachweisbare Antikörperaktivität zeigen.

Folgende Funktionen werden für die Urformen der Immunglobuline bzw. deren Vorläufer diskutiert:

1. Proteinspeicherfunktion (184, 201), Albuminersatz (118).
2. Aufrechterhaltung der Plasmaosmolarität (201)
3. Beeinflussung der Blutviskosität (3).
4. Speicherung und Transport von Kohlenhydraten (184, 185) und Hormonen (201).
5. Schutz des befruchteten Eis (36, 284).

4.7.2. Abwehrfunktion der PNAK

4.7.2.1. Phagozytose

Die Abwehr von Bakterien und tierischen Parasiten ist ebenfalls eine entwicklungsgeschichtlich sehr alte Aufgabe humoraler Faktoren. Zur Phagozytose von Fremdmaterial sind zwar primitive Mechanismen ausreichend (116), doch wird sie durch antikörperähnliche Substanzen, wie sie bereits bei Würmern anzutreffen sind, bedeutend gefördert (104). Diese Substanzen stellen zumindest funktionell (nicht unbedingt auch chemisch) Vorstufen der phagozytosefördernden PNAK der Wirbeltiere dar (212). Auch das Immunsystem scheint sich aus dem primitiven Phagozytosesystem entwickelt zu haben (38).

PNAK bewirken allein keine humorale Zerstörung der Keime, sondern eine Opsonisierung (232); auch zur Phagozytose "inertter Teilchen" sind PNAK erforderlich (262). Die PNAK erleichtern oder ermöglichen die Funktion der Phagozyten (37). Die Zunahme der Phagozytoserate von Tierzellen mit der zoologischen Entfernung (275) spricht ebenfalls für die Rolle der PNAK.

PNAK tragen also zur "unspezifischen" Resistenz bei (234). Als weiterer Faktor der natürlichen Resistenz galt lange Zeit das Properdin. Seine breite Reaktionsfähigkeit mit Bakterien und Viren wird heute durch die Tatsache erklärt, daß es keine einheitliche Substanz darstellt, sondern aus einer Familie kreuzreagierender PNAK besteht (61, 253). Eine in der Properdinfraktion nach hochgradiger Reinigung aufgefundene Substanz ist zwar kein Antikörper, trägt aber zur bakteriziden Wirkung der PNAK bei (267); so erklärt sich auch die Beobachtung, daß spezifische Antikörper bei Abwesenheit von Properdin nicht aktiv waren (234).

4.7.2.2. Tumorentstehung

Möglicherweise war die erste Funktion des Immunsystems, primitive Wirbeltiere wie das Neunauge vor parasitären Artgenossen zu schützen (46). Von allen verschiedenen Abwehrmöglichkeiten (z.B.: mechanischer Schutz durch Panzer und ähnliches, durch paläontologische Funde belegt) hat sich das wirkungsvollere Immunsystem durchgesetzt.

Voraussetzungen waren die Entwicklung bestimmter Veränderungen der Zelloberfläche, die die Artgenossen voneinander unterschieden und sie als körperfremd erkennbar machten, und die Entwicklung eines Systems, das diese geringfügigen Zellveränderungen wahrnehmen konnte.

Die Hauptfunktion des neu entwickelten Immunsystems im weiteren Verlauf der Evolution war es, durch somatische Mutationen entstandenes körpereigenes, aber pathologisches Zellmaterial zu erkennen und zu eliminieren (46, 116). Krebserkrankungen treten fast nur bei Wirbeltieren auf, bei denen infolge der höheren Zellzahl und der längeren Lebensdauer das Risiko gefährlicher somatischer Mutationen erhöht ist (46).

Humorale Antikörper sind bei der Tumorabwehr beteiligt. Folgende Beobachtungen sprechen dafür:

1. Mäusestämme, denen die entsprechenden Antikörper fehlen, erkranken häufiger an Leukämie (9).
2. Höhere Malignität tritt auf bei Immunsuppression oder natürlicher Hypogammaglobulinämie (111).
3. Tumorübertragung bei Mäusen wird möglich, wenn Antikörper gegen das kreuzreagierende Tumorantigen wegen Toleranz nicht gebildet werden (353).
4. Bei der Ratte führen Tumoren zur Entstehung von Isohämagglutininen (224, S. 197). Beim Menschen zeigen bekanntlich einige Tumoren in ihrem Auftreten eine Blutgruppenabhängigkeit.
5. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Antikörpern gegen bestimmte Spezies und dem Tumorbefall bei Mäusen (74, 355).
6. Normalseren enthalten Antikörper gegen tumorspezifische Antigene (4.4.2.).
7. PNAK vom Meerschweinchen reagieren mit Tumorantigenen des Menschen und mit Normalzellen der Maus (369). In Anbetracht der vielen möglichen Kreuzreaktionen (siehe Tabelle 19) ist es wahrscheinlich, daß die gegen Tumoren fremder Spezies gerichteten Antikörper gegen körpereigene mutierte Zellen gerichtet sind (z.B. beim Menschen 196). Eine Funktion bei der Tumorabwehr kann aus den gleichen Gründen den PNAK gegen normale Lymphozyten fremder Spezies zugeschrieben werden, wie sie in der vorliegenden Arbeit (3.1.3.) und in der Literatur (4.4.1.) beschrieben wurden.

4.7.3. Transportfunktion der PNAK

Diese Funktion wird für die Phytagglutinine diskutiert (375) und kommt auch für tierische Globuline in Frage. Reaktion

mit zerstörten Zellen oder Abbauprodukten des Stoffwechsels ist vermutlich eine phylogenetisch alte Funktion der Immunglobuline (152, 201).

Als "Carrier-Globuline" dienen sie dem Transport von kleinen Molekülen, Hormonen (201) und katabolischen Produkten. Sie spielen eine Rolle bei der Destruktion bzw. der Verarbeitung zerstörter Erythrozyten und anderer Gewebskomponenten (227); vielleicht sogar bei der Desquamation der Haut als physiologische Autoantikörper (182). Die Transportfunktion der PNAK kann eventuell die Anwesenheit von Immunglobulin bei keimfreien Tieren erklären (422).

Durch ihre Reaktionsfähigkeit mit Stoffwechselprodukten (s. 4.4.3.) können PNAK auch als Regulatoren wirken (112). Antikörper gegen Bence-Jones-Proteine (91) und andere IgG-Abbauprodukte (220, 404) beeinflussen die Clearance dieser Protein-stoffwechselmetaboliten. PNAK regulieren möglicherweise den Metabolismus der Spermatozoen (1) und können eine Gameten-selektion bewirken.

4.7.4. Regelungsfunktion der PNAK bei der Immunreaktion

Einige Experimente sprechen dafür, daß eine Immunreaktion ohne Antikörper nicht in Gang kommt (334). Dies wird von manchen Autoren bestritten. Sicher ist, daß PNAK durch die schnellere Bildung des AG-AK-Komplexes und somit beschleunigte Phagozytose (27, 88) zu einer prompteren und stärkeren Immunantwort führen (74, 139, 333). Das Vorhandensein von PNAK ist daher eines der Kriterien bei der Auswahl von Tieren zur Herstellung spezifischer Antisera.

Nicht nur in der Evolution und der Ontogenese, sondern auch in der Immunantwort treten 19 S-Antikörper als erste auf (393). IgM-Antikörper fördern in geringen Dosen die Immunantwort (s.o.), speziell die Entstehung von IgG-Antikörpern (133), die wiederum in einem Rückkopplungsmechanismus bei höherer Konzentration die Immunantwort allgemein abschwächen (246), vor allem aber die Produktion von IgM-Antikörpern bremsen (246). Diese Erscheinung erklärt sich vermutlich dadurch, daß die IgG-Antikörper aufgrund der höheren Affinität die schwach-affinen IgM-Antikörper kompetitiv verdrängen; so kommt es im Verlauf der Immunantwort zu einem Anstieg der IgG-Antikörper-Konzentration und zu einer Affinitätssteigerung (249).

Der die Immunreaktion fördernde Effekt des Freud'schen Adjuvans ist ebenfalls auf PNAK zurückzuführen, deren Konzentration nach Adjuvansgabe ansteigt (75).

4.7.5. Die Rolle der PNAK bei der Antikörperentstehung

Die Antikörperbildung nach Antigenstimulus wird durch PNAK zumindest stark gefördert (139), wenn nicht sogar erst ermöglicht: Der erste Schritt der Immunantwort ist das Erkennen und Einfangen des Antigens. Das kann erfolgen durch 1. Makrophagen (231, 395), 2. zellgebundene Rezeptoren auf Lymphozyten (230, 306, 396) und 3. durch humorale Faktoren (234, 265).

Nach den Theorien von Talmage (368), Segre (333), Eisen und Karush (88) und Jerne (154) sind spontan gebildete PNAK notwendig zur Bildung von Immunantikörpern. PNAK vermitteln den Antigenstimulus durch Entstehung eines AG-AK-Komplexes, der von Makrophagen phagozytiert wird. In der Regel wird nur Material, das durch spezifische Antikörper opsoniert ist (23), von den Makrophagen aufgenommen, wobei als Opsonine die

PNAK anzusprechen sind (264).

Nach einigen Experimenten (169) ist den PNAK auch bei der Entstehung der Toleranz eine wichtige Rolle zuzuschreiben. Nach der Theorie von Eisen und Karush (88) ist dabei das Mengenverhältnis zwischen Antigen und PNAK entscheidend.

Auch die Erkennung des Antigens durch zellgebundene Rezeptoren (s.o.) setzt die Existenz präformiert vorliegender Zellpopulationen voraus. Nach der Theorie von Burnet erfolgt nach einem Differenzierungs- und Reifeprozess der Zellen die spontane Bildung der Antigenrezeptoren (198); diese zellgebundenen Rezeptoren sind Immunglobuline (s. 4.6.5.8.). Im Prinzip sind die Theorien von Burnet, Jerne (154) und ihre Varianten Modifikationen der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie.

Allen Theorien ist gemeinsam, daß die Existenz von PNAK, seien sie primär humoral, seien sie primär zellgebunden und dann eventuell sekundär humoral, als Grundvoraussetzung für die Entstehung der Immunantikörper angesehen wird.

4.8. Medizinische Bedeutung der PNAK

4.8.1. Resistenz

In Kapitel 4.7.2.2. wurde auf den Zusammenhang zwischen PNAK und Tumorentstehung hingewiesen. Daß PNAK zur Tumoresistenz beitragen, wird aus der Beobachtung ersichtlich, daß Rous-Sarkom-resistente Truthähne dann tumorempfänglich werden, wenn sie (nach künstlicher Toleranzerzeugung z.B.) keine Antikörper gegen heterogene Antigene wie Blutgruppe A bilden können (152).

Einen bedeutenden Beitrag leisten PNAK zur Resistenz gegenüber Bakterien. Die auch schon bei Wirbellosen anzutreffende von

Serumfaktoren abhängige Phagocytose (212) ist der wirkungsvollste Mechanismus. Eine effektive Bekämpfung eindringender Keime durch Phagozyten ist auf spezifische Antikörper angewiesen (38, 152). Diese sind, wie in vielen Fällen gefunden wurde, präformierte natürliche Antikörper (51).

Beim Absinken (130) oder Fehlen von PNAK (307) kommt es wegen der ungenügenden Opsonierung der Keime zur Resistenzschwäche. Die niedrige Konzentration der 19 S-Antikörper beim menschlichen Neugeborenen wird zur Erklärung der erhöhten Anfälligkeit gegenüber gramnegativen Bakterien herangezogen (108). Im Kolostrum enthaltene Antikörper vermitteln dem Neugeborenen in den ersten Lebenstagen einen gewissen Schutz (z.B. beim Ferkel: 139).

4.8.2. PNAK und Transplantation

4.8.2.1. Hinweise auf eine Beteiligung der PNAK bei der Transplantatabstoßung:

- a) Der in Abb. 1 (s. S. 11) dargestellte Zusammenhang zwischen der Titerhöhe der PNAK und der Schnelligkeit der Abstoßung ließ eine ursächliche Beteiligung der PNAK vermuten. Beide Faktoren hängen, wie auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, von der Antigendisparität in der Spender-Empfänger-Kombination ab (152, 272).
- b) Entscheidend scheint zu sein, daß mit zunehmender zoologischer Entfernung nicht nur die Zahl der Spezifitäten der PNAK, sondern auch ihre absolute Höhe ansteigt, die mit der Abstoßungsgeschwindigkeit korreliert (276). Experimentell läßt sich die Rolle der PNAK leicht nachweisen, da die Überlebenszeit zunimmt, wenn man die Konzentration der Antikörper durch elektrophoretische Extraktion (339),

selektive Plasmapharese (229), Hämodilution (96), durch Absorption (250) oder durch andere Methoden (177, 204, 242) senkt (Abb. 44).

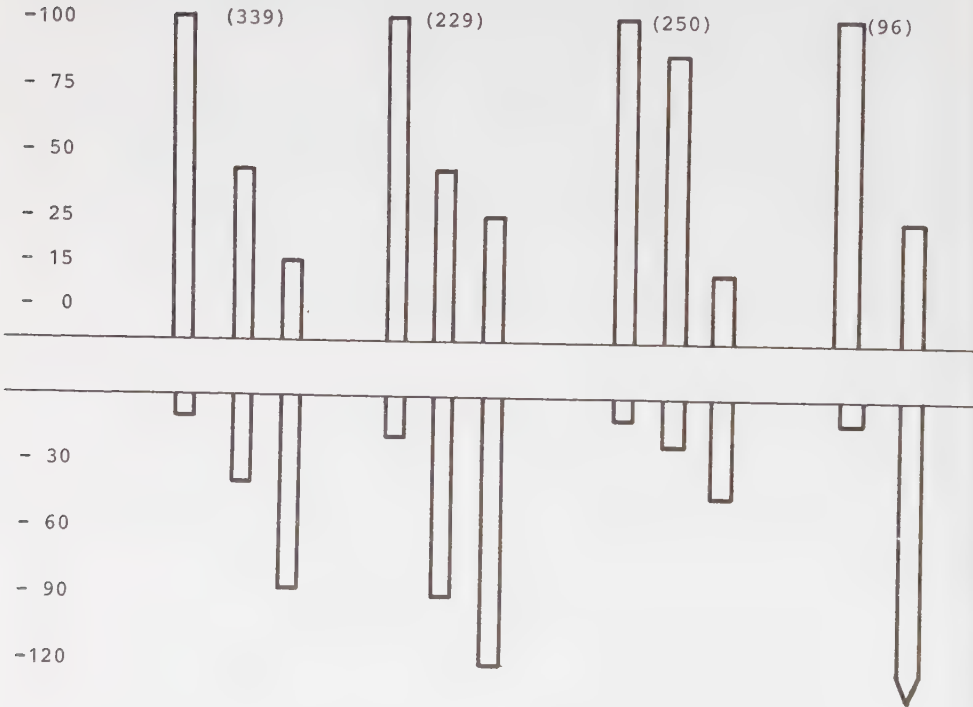


Abb. 44: Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit (Schwein-Hund) durch Konzentrationsminderung der PNAK mit verschiedenen Methoden (siehe Text).

- c) Nach Transplantation kommt es zum Auftreten humoraler Antikörper, selten von Isoantikörpern (149), meist von Heteroagglutininen beim Menschen (163; 366, 385, S. 15), bei Paarhufern (276), Mäusen (361) und beim Hund (119).

Der Verlauf dieser Antikörper zeigt oft Parallelität zum Abstoßungsverlauf und kann als Indikator für die Heftigkeit der Reaktion herangezogen werden (385, S. 15; 8, S. 412; 366). Diese Beziehung konnte in einigen Fällen nur für komplementbindende Antikörper (228) gefunden werden oder konnte nur teilweise oder überhaupt nicht nachgewiesen werden (163, 211, 374), so daß der Antikörperanstieg nicht als sicherer Indikator verwendet werden kann.

Die Tatsache, daß nach Abstoßung oder spät postoperativ ein plötzlicher Titeranstieg erfolgt (49, 50, 149), beweist, daß die Antikörper vorher an das Transplantat absorbiert worden waren (126, 136) und an der Abstoßungsreaktion teilgenommen haben.

- d) Sensibilisierung des Empfängers mit tierischem (21, 175) und bakteriellem Antigen führt zu einer beschleunigten Abstoßung. Provozierte Antikörper gegen Streptokokken (7, S. 872; 22; 385, S. 15; 288) und Staphylokokken (287) führen zum rapiden Untergang sogar von Homotransplantaten. Eine Rolle der PNAK gegen Bakterien bei der Transplantatzerstörung ist daher als wahrscheinlich zu betrachten (210).

4.8.2.2. Art der beteiligten Antigene und Antikörper

In erster Linie ist hier an die Gruppe der Histokompatibilitätsantigene (221, 316) zu denken. PNAK gegen diese Antigene sind vorwiegend bei den in dieser Arbeit beschriebenen Lymphozytotoxinen und den komplementbindenden Antikörpern zu suchen.

PNAK gegen Bakterien kommen wegen der vielfältigen Kreuzreaktionen (Tabelle 19) ebenfalls für die Reaktion mit Transplantationsantigenen in Frage. Sowohl bei bakteriellen Antigen (320) als auch bei Histokompatibilitätsantigenen (221) kommen Kohlenhydratdeterminanten vor, gegen die ja die PNAK überwiegend gerichtet sind.

Eine weitere Gruppe von Antigenen, gegen die sich fast immer PNAK nachweisen lassen, sind die Blutgruppenantigene (30). Sie erschweren nicht nur Bluttransfusionen, sondern auch Organtransplantationen (245), vor allem, weil sie oft starke Gewebsantigene darstellen (7, S. 408). Die Bedeutung der Blutgruppe P ist unsicher (7, S. 421).

Andere Hämagglutinine sind bei der Homotransplantation wahrscheinlich unwirksam (5), in anderen Kombinationen aber von Bedeutung (276).

4.8.2.3. Art der Spender-Empfänger-Kombination

Homotransplantation: PNAK sind, mit Ausnahme der regulären Iso-Antikörper, beim Abstoßungsmechanismus unwirksam oder zumindest nicht obligatorisch (341); humoralen Antikörpern wurde aber auch beim zellulären Abstoßungsmodus eine Rolle zugeschrieben (23), so daß der Einfluß von PNAK auch hier denkbar ist. Andere präformierte Antikörper (nach Transfusion, Schwangerschaft usw. auftretend) können zur hyperakuten Abstoßung eines Homotransplantates führen.

Heterotransplantation: Hier überwiegt die humorale Abstoßung, weniger bei nahverwandten Arten (291), mehr bei der Xenotransplantation zwischen weit verwandten Arten (276). Bei der hier eintretenden hyperakuten Abstoßung sind PNAK als auslösender Faktor zu betrachten (48, 122, 125, 126).

4.8.2.4. Mechanismus der Antikörperwirkung bei der Abstoßung

Der Abstoßungsmechanismus wurde von vielen Autoren untersucht (z.B. 22, 50, 322). Die Reaktion beginnt mit der Anlagerung der Antikörper am Endothel, Bindung von Komplement und Thrombozytenanlagerung (211, 301). Auch andere zelluläre Elemente beteiligen sich an diesem Vorgang (125, 188). Es kommt zur Ödembildung (136) und zur Entstehung von Mikrothromben (175).

Bei der hyperakuten xenogenen Abstoßung tritt im Laufe von 5 bis 10 Minuten der Funktionsstop des transplantierten Organs ein (vgl. Abbildung 1, S.11).

4.8.2.5. Xenotransplantation beim Menschen

Bei der Spenderauswahl ist zu berücksichtigen, daß die Transplantationsantigene vieler Spezies große Ähnlichkeit und Kreuzreaktion untereinander haben (316). Da mit der Existenz kreuzreagierender PNAK vor allem bei weit entfernten Spezies, weniger bei nahverwandten (291) - siehe dazu auch die hier vorgelegten Ergebnisse - zu rechnen ist, kommen primär nur höhere Primaten als Spendertiere in Frage. Durch Gewebstypisierung lassen sich präoperativ Kombinationen zusammenstellen, die in möglichst vielen Gewebsmerkmalen übereinstimmen.

Durch Austesten muß aber vorher auch die Möglichkeit von PNAK gegen Primatenantigen seitens des Menschen (8, S. 412) ausgeschlossen werden. Die Berücksichtigung der Blutgruppenantigene und ihrer Antikörper (8, S. 412) führt zu einer weiteren Einschränkung in der Zahl der Spender.

Eine Typisierung, die zu einer Übereinstimmung von Spender und

Empfänger in allen gemeinsamen Gewebsantigenruppen (z.B. Blutgruppen, HL-A bzw. ChL-A und andere Transplantationsantigene) führt, kann aber nicht all jene Antigene erfassen, die im Laufe der Evolution verloren gingen, dem Schimpansen z.B. blieben, dem Menschen aber fehlen, und die in ihrer Gesamtheit ein nicht vorhersehbares und einkalkulierbares Ausmaß an Antigendisparität bedingen (385, S. 98).

Im allgemeinen entspricht die Kombination Höhere Primaten - Mensch der Kombination Fuchs - Hund; hier sind überwiegend zelluläre Abwehrmechanismen zu erwarten, die ähnlich, aber stärker, wie bei einer Homotransplantation anzugehen sind.

4.8.2.6. Beurteilung der Erfolgsaussichten zukünftiger Xenotransplantationen

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, daß bei allen Säugetieren PNAK gegen Blutzellen und Gewebe anderer Spezies zu finden sind. Gerade der Mensch und die großen Labortiere, die für die klinische und die experimentelle Chirurgie von Bedeutung wären, weisen konstant relativ hohe Antikörpertiter auf. Es ist daher unwahrscheinlich, eine Spezies außerhalb der Primaten zu finden, gegen die seitens des potentiellen Empfängers Mensch keine PNAK bestehen. Die geringfügige Verbesserung der Überlebenszeit durch präoperatives Absenken der Antikörperkonzentration ist für klinische Belange nicht zu verwerten (vgl. Abb. 43), auch kann Freisetzung bzw. Neubildung weiterer PNAK so nicht verhindert werden.

Selbst im Falle völligen Fehlens präformierter natürlicher Antikörper gegen den Spender kann zwar die humoral ausgelöste hyperakute Abstoßung umgangen werden; die nach einigen Tagen zu erwartenden Abwehrmaßnahmen des Organismus werden aber schneller und heftiger eintreten als im kompatiblen System und dementsprechend schwieriger zu beherrschen sein.

Beim augenblicklichen Stand der immunsuppressiven Mittel könnte eine Xenotransplantation mit Organen von Nicht-Primaten nur dann erfolgversprechend durchgeführt werden, wenn es Tierarten mit einem dem Menschen ähnlichen Antigenmuster gäbe. Da aber, wie in dieser Arbeit gefunden wurde, mit zunehmender zoologischer Entfernung regelmäßig die Zahl der gemeinsamen Antigene abnimmt (vgl. Tab. 19), die Antigendifferenz dagegen stärker wird, ist die Suche nach einem Spender-tier mit günstigem Antigenmuster außerhalb der Primaten ziemlich aussichtslos.

Demnach kommen für die Xenotransplantation beim Menschen nur Primaten in Frage. Wegen der Blutgruppenverteilung müssen in vielen Fällen Orang-Utans und die Schimpansen der Gruppe A (etwa 5/6 dieser Spezies) von vorneherein ausgeschieden werden. Die komplizierte und teure Haltung und Aufzucht der großen Menschenaffen allein verurteilt ein Projekt einer "Primaten-Transplantationsbank" schon aus Kostengründen vorläufig zum Scheitern. Bis auf weiteres können beim Menschen nur Homotransplantationen mit Aussicht auf Erfolg durchgeführt werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

=====

1. Ausgehend von der Beobachtung, daß zwischen der Überlebenszeit von Xenotransplantaten, der zoologischen Entfernung Spender-Empfänger und der Höhe der PNAK ein Zusammenhang besteht, wurden die Seren von 48 Spezies aus 7 Ordnungen auf ihren Gehalt an PNAK gegen Antigene von 111 Individuen aus 45 Spezies untersucht. In etwa 8300 Einzelversuchen wurden die hämagglutinierenden, leukagglutinierenden, lymphocytotoxischen und komplementbindenden Antikörper bestimmt.

2. PNAK lassen sich bei allen Spezies und gegen alle verwendeten Antigene nachweisen. Die Wahl der Testmethode hat großen Einfluß auf die Titerhöhe. Nach Abwägung der Nachteile und Unsicherheitsfaktoren eines jeden Verfahrens zeigt sich, daß die Hämagglutination bei zoologisch-serologischen Untersuchungen größeren Umfangs bevorzugt zu verwenden ist, da sie die zuverlässigsten Ergebnisse liefert.

3. Es wurde untersucht, inwieweit sich in den 3000 einzelnen Titerwerten der Hämagglutination der Einfluß folgender variabler Parameter bemerkbar macht: Alter, Domestikation, Geschlecht, biologischer Rhythmus und Krankheit.

4. Konstante, vermutlich letztendlich genetische Faktoren beeinflussen die Titerhöhe der PNAK bei einzelnen Individuen, bei allen Vertretern einer Spezies und zum Teil noch bei sämtlichen Angehörigen größerer Tiergruppen.

5. Die erhaltenen Titerwerte wurden in Beziehung zur zoologischen Systematik gesetzt. Es zeigte sich, daß

1. Seren nahverwandter Tiere ein ähnliches Antikörpergemisch besitzen,

2. die Titer der PNAK gegen zoologisch entfernte Antigene ansteigen und
3. Antigene nahverwandter Tiere in der Agglutination sich parallel verhalten. Mit zunehmender zoologischer Entfernung der verglichenen Antigene werden die Unterschiede im Agglutinationsverhalten größer.

6. Anhand von Literaturstellen werden weitere Charakteristika der PNAK beschrieben, z.B. chemische, physikalische und serologische Eigenschaften, Spezifität, Entstehung, biologische und medizinische Bedeutung.

7. Aus dem vorliegenden Material ist zu folgern:

1. Der Mensch und die größeren für die medizinische Forschung bedeutsamen Tierarten sind gute PNAK-Bildner.
2. Die Suche nach einer Spender-Spezies, gegen die seitens des Menschen keine PNAK vorliegen, erscheint wenig erfolgversprechend.
3. Auch bei völligem Fehlen von menschlichen PNAK gegen eine entfernte Spezies ist aufgrund der großen Antigenunterschiede mit einer heftigen und schwer zu beherrschenden Abwehrreaktion des Empfängerorganismus zu rechnen.
4. Vorläufig kommen als Spender für eine Xenotransplantation beim Menschen nur höhere Primaten in Betracht.

6. LITERATUR

=====

Vorbemerkung: In einigen Fällen wurde auch die in den zitierten Arbeiten angegebene Sekundärliteratur (meist der gleichen Autoren) für die vorliegende Arbeit ausgewertet; darauf deutet der dann nach dem Zitat angebrachte Hinweis "Sekundärliteratur" hin.

1. Ackermann D.R., Antibodies of the ABO system and the metabolism of human spermatozoa, *Nature* 213 (1967) 253.
2. Adler F.L., Studies on mouse antibodies. I. The response to sheep red cells. *J. immunol.* 95 (1965) 26.
3. Alarcon-Segovia D., E. Fishbein, Demography of serum immunoglobulins: differences in IgG and IgM levels in two normal mexican adult populations. *Clinical science* 39 (1970) 467.
4. Allansmith M., J. Maloney, B. Wymer: Change in immunoglobulin levels in the same babies from birth to age 6 months. *Fed. proc.* 25 (1966) 489.
5. Altman B.: Hemagglutinin in skin and kidney homotransplantation in dogs. *Transplantation* 3 (1965) 326.
6. Ann. N.Y. Acad. Sci. 97 (1962) 1 - 328 (Herausgeber C. Cohen): "Blutgruppen bei Tieren".
7. Ann. N.Y. Acad. Sci. 129 (1966) (Herausgeber F.T. Rapoport): "Transplantationsantigene".
8. Ann. N.Y. Acad. Sci. 162 (1969): "Transplantation".
9. Aoki T., E.A. Boyse, L.J. Old: Occurrence of natural antibody to the G(gross) leukemia antigen in mice. *Cancer res.* 26 (1966) 1415.
10. Arend P., G. Fehlhaber: Der unterschiedliche Einfluß einer erhöhten enteralen Antigenresorption auf das Verhalten der "natürlichen" Antikörper bei Personen der Blutgruppen O und A. *Klin. Wschr.* 47 (1969) 535.
11. Arend P.: Observations on different origins of "naturally" occurring antibodies. *Eur. J. Immunol.* 1 (1971) 398.

12. Armangué M.: L'hétérophilie en général. Schweiz. Z. Path. Bakt. 8 (1945) 361.
13. Aschenheim E.: Über die natürlichen hämolytischen Zwischenkörper des menschlichen Blutes. Zbl. Bakt. etc. I. Abt. Orig. 49 (1909) 124.
14. Asherson G.I., M.E. Rose: Autoantibody production in rabbits. III. The effect of infection with *Eimeria stiedae* and its relation to natural antibody. Immunol. 6 (1963) 207.
15. Ashford D.R., F.M. Fairfield, G.O. Bain: Effect of neonatal injection of chicken erythrocytes on natural heterohemagglutinin in mice. Canad. J. Biochem. 39 (1961) 1209.
16. Bailey C.E.: A study of the normal and immune hemagglutinins of the domestic fowl with respect to their origin, specificity and identity. Am. J. Hyg. 3 (1923) 370.
17. Bailey, G.H.: Respiratory immunity in rabbits. III. The production of heterophile antibody in rabbits by intranasal infection with *Bacterium leprosepticum*. Am. J. Hyg. 8 (1928) 398.
18. Baldo B.A., B. Boettcher: Examination of the semen and erythrocytes of seven species for immunological cross-reaction. J. reprod. fertil. 24 (1971) 391.
Boettcher B., D.J. Kay: Spermagglutinins in human sera. a.a.O., S. 127.
19. Ballner F., R. Sagasser: Über die Bildung von homologen und heterologen Agglutininen im Tierkörper. Arch. f. Hyg. 51 (1904) 245.
20. Bardana E.J., Jr., J.K. McClatchy, R.S. Farr, P. Minden: Universal occurrence of antibodies to tubercle bacilli in sera from nontuberculous and tuberculous individuals. Clin. exp. immunol. 13 (1973) 65.
21. Beleil O.M., M.R. Mickey, P.I. Terasaki: Comparison of male and female kidney transplant survival rates. Transplant. 13 (1972) 493.
22. Ben-Hur N., A.C. Solowey, F.T. Rapaport: The xenograft rejection phenomenon. I. Response of the mouse to rabbit, guinea pig and rat skin xenografts. Israel J. med. sci. 5 (1969) 1, 322.
23. Bennett B., L.J. Old, E.A. Boyse: Opsonization of cells by isoantibody in vitro. Nature 198 (1963) 10.

24. Bernstein I.D., Z. Ovary: Absorption of antigens from the gastrointestinal tract. *Int. arch. allergy* 33 (1968) 521.
25. Bhatia H.M.: Studies on ABH-like antigens and "O-cell agglutinins in cattle, sheep, goat and buffalo. *J. immunol.* 87 (1961) 518.
Vgl. hierzu auch: Grubb R.: Some aspects of the complexity of the human ABO blood groups. *Acta path. microbiol. scand. suppl.* 84 (1949).
26. Bias W.B., G.W. Santos, P.J. Burke, G.M. Mullins, R.L. Humphrey: Normal human sera with cytotoxic reactivity to acute lymphocytic leukemia cells. *Transplant. proc.* 5 (1973) 949.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
27. Biozzi G., C. Stiefel, B.N. Halpern, L. Le Minor, P. Mouton: Measurement of the opsonic effect of normal and immune sera on the phagocytosis of *Salmonella typhi* by the reticuloendothelial system. *J. immunol.* 87 (1961) 296.
28. Bird G.W.G.: Specificity of complete cold auto-agglutinins. *Nature* 172 (1953) 734.
29. Bird G.W.G.: Observations on the interactions of the erythrocytes of various species with certain seed agglutinins. *Brit. J. exp. path.* 35 (1954) 252.
30. Boehmig H.J., Geoffrey R. Giles, H. Amemiya, C. B. Wilson, A.J. Coburg, E. Genton, D.L. Bunch, F.J. Dixon, T.E. Starzl: Hyperacute rejection of renal homografts: with particular reference to coagulation changes, humoral antibodies, and formed blood elements. *Transplant. proc.* 3 (1971) 1105.
31. Bonstein H.S., N.R. Rose: Species-specific tissue antigens. *Clin. exp. immunol.* 8 (1971) 291.
32. Bordet J.: Le mécanisme de l'agglutination. *Ann. inst. Pasteur* 13 (1899) 225.
33. Bordet J.: Agglutination et dissolution des globules rouges par le sérum. *Ann. instit. Pasteur* 13 (1899) 273.
34. Bourne F.J., J.W. Honour, J. Pickup: Natural antibodies to *Escherichia coli* in the pig. *Immunol.* 20 (1971) 433.
35. Bowdler A.J., R.W. Bull, C. Dries, R. Slating, S.N. Swisher: Representation of the ABH blood group system in the dog. *Vox sang.* 24 (1973) 228.
36. Boyd W.C., R. Brown, L.G. Boyd: Agglutinins for human erythrocytes in mollusks. *J. immunol.* 96 (1966) 301.

37. Boyden S.V.: Cellular recognition of foreign matter. *Int. Rev. exp. Path.* 2 (1963) 311.
38. Boyden S.V.: Natural antibodies and the immune response. *Adv. immunol.* 5 (1966) 1.
39. Bradley B.A., A.D. Barnes: The heterophile reaction between antimouse thymocyte sera and sheep erythrocytes. *Tissue antigens* 2 (1972) 128.
40. Brandriss M.W.: Antibody-like activity to the 2,4-dinitrophenyl group in normal human sera. *Nature* 221 (1969) 960.
41. Brockmann H.: Über gruppenspezifische Strukturen des tierischen Blutes. *Z. Immunitätsforsch. Orig.* 9 (1911) 87.
42. Bron C., M.D. Poulik: Redcell membrane antigens common to several mammalian species. *Proc. soc. exp. biol. med.* 139 (1972) 187.
43. Brooke M.S.: Natural haemagglutinins in mice: their occurrence and properties. *Immunology* 8 (1965) 375.
44. Buchbinder L.: Heterophile phenomena in immunology. General review. *Arch. pathol.* 19 (1935) 841.
45. Bürgi E.: Über Bakterienagglutination durch normale Sera. *Arch. f. Hyg.* 62 (1907) 239.
46. Burnet F.M.: Evolution of the immune process in vertebrates. *Nature* 218 (1968) 426.
47. Cetin E.T.: Heat labile and heat stable factors and antibodies in normal and immune sera against T-system bacteriophages. *J. hyg.* 58 (1960) 35.
48. Chaussy Ch., C. Hammer, F. Eisenberger, J. v. Scheel, W. Land, K. Pielsticker, W. Brendel: Some aspects of the rejection of xenogeneic kidney transplants in different donor recipient combinations. *Eur. Surg. Res.* 4 (1972) 262.
49. Chaussy Ch., C. Hammer, J. v. Scheel, F. Eisenberger, W. Land, K. Pielsticker, U. Klein, W. Brendel: Verhalten xenogener Nierentransplantate im nahverwandten Spezies-system. Vorläufige Mitteilung. *Res. exp. med.* 157 (1972) 257.
50. Chaussy Ch., C. Hammer, J. v. Scheel, F. Eisenberger, K. Pielsticker, W. Brendel: Experimental xenogeneic kidney transplantation in closely related species. Transplantation of cat kidneys to untreated and sensitized dogs. *Res. exp. med.* 159 (1972) 266.

51. Check J.H., E.A. O'Neill, K.E. Fuscaldo: Effect of anti-B antiserum on the phagocytosis of *Escherichia coli*. *Infect. immunity* 6 (1972) 95.
Vgl. hierzu auch:
Tolone G., P. del Guercio, R. Binaghi, G. Biozzi:
Kinetics of phagocytosis of bacteria opsonized with natural or immune antibodies. *Int. arch. allergy* 37 (1970) 344.
52. Chorpenning F.W., M.C. Dodd: "normal" antibodies which react with heterogenetic bacillary antigen. *Nature* 213 (1967) 305.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
53. Cinader B.: Immunogenicity and tolerance to autologous macromolecules. S. 28 in: Regulation of the antibody response. ed. by B. Cinader. 1968.
54. Clark E., F.P.O. Nagler: Haem-agglutination by viruses. The range of susceptible cells with special reference to agglutination by vaccinia virus. *Austral. J. exp. biol. med.* 21 (1943) 103.
55. Cohen A., M. Schlesinger: Absorption of guinea pig serum with agar. *Transplantation* 10 (1970) 130.
56. Cohen I.R., L.S. Norins: Natural human antibodies to gramnegative bacteria: immunoglobulins G, A and M. *Science* 152 (1966) 1257.
57. Cohen J.O., W.L. Newton, W.B. Cherry, E.L. Updyke: Normally occurring staphylococcal antibodies in germfree mice *J. immunol.* 90 (1963) 358.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
58. Colley D.G., B.H. Waksman: Cytotoxic effect of normal rabbit serum on rat lymphoid cells. *Transplantation* 9 (1970) 395.
59. Coombs R.R.A., M.R. Daniel, B.W. Gurner, A. Kelus: Recognition of the species of origin of cells in culture by mixed agglutination. I. Use of antisera to red cells. *Immunology* 4 (1961) 55.
Vgl. hierzu auch (gleiche Autoren): Species-characterizing antigens of "L" and "ERK" cells. *Nature* 189 (1961) 503.
60. Costea N., V. Yakulis, P. Heller: Experimental production of cold agglutinins in rabbits. *Blood* 26 (1965) 323.
61. Cowan K.M.: Interpretation of properdin levels determined by phage neutralization technique. *Science* 128 (1958) 778.

62. Crabbé P.A., J.F. Heremans: Presence of antibodies against egg-white antigens in human lymphoid tissues. *Int. arch. allergy* 30 (1966) 597.
63. Curtain C.C.: Anti-I agglutinins in non-human sera. *Vox sang.* 16 (1969) 161.
64. Cushing J.E.: Individual variation in the haemagglutinin content of Yellowfin tuna and skipjack bloods. *J. immunol.* 68 (1952) 543.
65. Cushing J.E., N.L. Calaprice, G. Trump: Blood group reactive substances in some marine invertebrates. *Biol. bullet.* 125 (1963) 69.
66. Dacie J.V.: Hemolytic anemia. *Ann. N.Y. acad. sci.* 124 (1965) 415.
67. Dahr P.: Zur Frage der serologischen Verschiedenheit von Altweltaffen und Neuweltaffen. *Z. Immun. forsch.* 90 (1937) 376, 407.
68. Dahr P.: Über Hämagglutination bei Nachtraubvögeln (Strigidae, Eulen). *Z. f. Immunitätsforschung* 91 (1937) 97.
69. Dahr P., H. Lindau: Über die Ausscheidung von Blutgruppensubstanz bei einigen Säugetieren unter besonderer Berücksichtigung der Teilantigene des B. *Z. f. Immunitätsforschung* 91 (1937) 470.
70. Dahr P.: Über das B-Agglutinogen anthropoide und niederer Affen und anderer Säugetiere, *Z. f. Immunitätsforschung* 91 (1937) 211.
71. Dahr P.: Serologische Untersuchung bei 330 Zwillingspaaren. *Z. f. Rassenphysiologie* 12 (1941) 1.
72. Dain A.R., J.G. Hall: *Vox sang.* 13 (1967) 281.
73. Davidsohn I.: Further studies on heterophilic antibodies in serum sickness, *J. Immunol.* 18 (1930) 31.
74. Davidsohn I., K. Stern: Natural and immune antibodies in mice of low and high tumor strains. *Cancer res.* 9 (1949) 426.
75. Dawe, D.L., W.L. Myers, D. Segre: Enhancement of the immune response in rabbits by administration of immunoglobulin-G. *Immunology* 18 (1970) 897.
s.a. Sekundärliteratur derselben Autoren.

76. Decker G.P., F.W. Chorpennig, G.T. Frederick: Naturally-occurring antibodies to bacillary teichoic acids. *J. immunol.* 108 (1972) 214.
Vgl. auch Sekundärliteratur
77. Dersjant H., W. van Vreeswijk, H. Balner: Cross-species tissue typing between rhesus monkeys, speciosa monkeys and chimpanzees. *Transplant. proc.* 4 (1972) 93.
78. Deutsch H.F., P.C.Y. Chan: Human serum hemagglutinins. *Fed. proc.* 17 (1958) 210.
79. Dietrich F.M.: The immune response to heterologous red cells in mice. *Immunology* 10 (1966) 365.
80. Dimow I.: Dysenterieagglutinine in den Seren gesunder Tiere. *Z. f. Immunitätsforschung* 124 (1962) 90.
81. Dolder F.: Occurence, isolation and interchain bridges of natural 7-S immunoglobulin M in human serum. *Biochim. biophys. acta* 236 (1971) 675.
82. Dolezel J., H. Strauss, J. Bienenstock: Antigen in food as cause of antibody in unimmunized animals. *Int. arch. allergy* 40 (1971) 749.
83. Dölter W.: Untersuchungen über die gruppenspezifischen Rezeptoren des Menschenblutes und ihre Antikörper, *Z.f. Immunitätsforschung* 43 (1925) 95, 128.
84. Drach G.W., W.P. Reed, R.C. Williams jr.: Antigens common to human and bacterial cells. II. *E. coli* 014, the common enterobacteriaceae antigen, blood groups A and B, and *E. coli* 086. *J.lab.clin. med.* 79 (1972) 38.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
85. Duncan J.R., B.N. Wilkie, A.J. Winter: Natural and immune antibodies for *Vibrio fetus* in serum and secretions of cattle. *Infect. immunity* 5 (1972) 728.
86. Dupont M.: Contribution à l'étude des antigènes des globules rouges. *Archives internat. méd. exp.* 9 (1934/35) 133.
87. Eaton M.D., W.D. Murphy, V.L. Hanford: Heterogenous antibodies in acute hepatitis. *J.exp.med.* 79 (1944) 539.
88. Eisen H.N., F. Karush: Immune tolerance and an extracellular regulatory role for bivalent antibody. *Nature* 202 (1964) 677.
89. Eisen H.N.: The immune response to a simple antigenic determinant. *Harvey lectures* 60 (1966) 1.

90. Eisler D.M., E.v. Metz: Precipitins against *Pasteurella pestis* in normal and antibacterial sera. J. immunol. 86 (1961) 17.
91. Epstein W.V., S.W. Fong, M. Tan: Naturally-occurring macroglobulin antibody of fetal origin in the normal human newborn. Immunology 10 (1966) 259.
Vgl. auch Sekundärliteratur desselben Autors.
92. Evans R.T., S.F. Spaeth, S.E. Mergenhausen: Bactericidal antibody in mammalian serum to obligatorily anaerobic gram-negative bacteria. J. immunol. 97 (1966) 112.
93. Fahey J.L.: Classes of blood-group antibodies. Ann. N.Y. acad. sci. 169 (1970) 164 und Diskussion.
94. Fedoroff S., J. Doerr: Effect of human blood serum on tissue cultures. III. A natural cytotoxic system in human blood serum. J. nat. cancer instit. 29 (1962) 331.
95. Fedoroff S., S.J. Webb: Natural cytotoxic antibodies in human blood sera which react with mammalian cells and bacteria. Nature 193 (1962) 80.
96. Fiedler L.: Verzögerung der hyperakuten xenogenen Abstoßungsreaktion an der extrakorporal perfundierten Schweineniere im Schwein-Hund-System nach extremer Hämodilution. Dissertation München 1971.
Vgl. hierzu auch:
Merzel D.: Beeinflussung der hyperakuten xenogenen Abstoßungsreaktion im System entfernt verwandter Spezies am Beispiel der extrakorporalen e-vivo-Perfusion von Schweinenieren durch isovolämisch hämodiluierte Hunde mit Ductus-thoracicus-Lymphdrainage. Dissertation München 1974.
97. Fine J., A. Eyquem, M. Mailloux: Les hétéro-hémagglutinines dans le règne animal. Ann instit. Pasteur 87 (1954) 74.
98. Fleischer L.: Studien über die Hämagglutination bei Tier und Mensch. Z. f. Immunitätsforschung 49 (1926/27) 121.
99. Flory L.L.: Relationship between Anti-A and anti-Forssman. Immunology 14 (1968) 787.
100. Foliguet J.M.: Agglutinines naturelles et agglutinines postvaccinales antirickettsies chez l'homme. Rev. immunol. 24 (1960) 367.
101. Franek, F., I. Riha, J. Sterzl: Characteristics of gamma-globulin, lacking antibody properties, in new-born pigs. Nature 189 (1961) 102.

102. Frenzel, E.-M., H. Ambrosius: Anti-Hapten-Antikörper bei niederen Wirbeltieren. *Acta biol. med. germ.* 26 (1971) 165.
103. Fujino, K., J.E. Cushing: Blood types in fur seals. *Science* 131 (1960) 1310.
104. Fuke M.T., T. Sugai: Studies on the naturally occurring hemagglutinin in the coelomic fluid of an ascidian. *Biol. bull.* 143 (1972) 140.
105. van Furth R., H.R.E. Schuit, W. Hijmans: The immunological development of the human fetus. *J. exp. med.* 122 (1965) 1173.
106. Gibson H.J.: Observations on the occurrence, characteristics and specificity of natural agglutinins. *J. hyg.* 30 (1930) 337.
107. Gigli I., K.F. Austen: Phylogeny and function of the complement system. *Ann rev. microbiol.* 25 (1971) 309.
108. Gitlin D., F.S. Rosen, J.G. Michael: Transient 19 S gamma 1-globulin deficiency in the newborn infant and its significance. *Pediatrics* 31 (1963) 197.
109. Gold E.R., G.B. Cann, T.E. Thompson: Studies on a mollusc extract using inhibitory and non-inhibitory salivas. *Vox sang.* 12 (1967) 461.
110. Good R.A., B.W. Papermaster: Ontogeny and phylogeny of adaptive immunity. *Adv. immunol.* 4 (1964) 1.
111. Good R.A.: Diskussionsbeitrag. Immunopathology, Vth internat. symposium 1967. Ed. by P.A. Miescher, P. Grabar (Basel-Stgt. 1968).
112. Grabar P.: Réactions de divers sérums normaux avec des substances macromoléculaires naturelles ou synthétiques. *Ann. instit. Pasteur* 88 (1955) 11.
113. Grey H.M.: Phylogeny of immunoglobulins. *Adv. immunol.* 10 (1969) 51.
114. Grond E., G. Schellong: Untersuchungen zum Nachweis von Antigenen der Blutgruppensysteme ABO und Rh an Leukozyten. *Z. f. Immunitätsforschung* 118 (1959) 1.
115. Grundbacher F.J.: Quantity of hemolytic anti-A and anti-B in individuals of a human population: correlations with isoagglutinins and effects of the individuals age and sex. *Z. Immunitätsforschung* 134 (1967/68) 317.

116. Günther O.: Evolution und Immunologie. Hippokrates 42 (1971) 99.
- 116a. Gunnarsson A., A.W. Moberg, H. Gewurz, N. Harris, J.S. Najarian: Enhancement of allograft survival by prior exposure to a heterologous antigen system. Surg. forum 21 (1970) 259.
117. Hackett E., A. Thompson: Natural anti-lens antibody: a non-pathogenic auto-immune system. Proc. 10th. Congr. int. soc. blood transfusion, Stockholm 1964, S. 757. 1965.
118. Haferkamp O., D. Schlettwein-Gsell, H.G. Schwick, K. Störko: Serum protein in an aging population with particular reference to evaluation of immune globulins and antibodies. Gerontologia 12 (1966) 30.
119. Hagl S., G. Beck, W. Brendel, W. Land, N. Mayr, N. Mendler, K. Pielsticker, F. Sebening: Xenogene Herztransplantation im nah stammesverwandten Speziessystem Fuchs-Hund. Dtsch.med.Wochenschrift 96 (1971) 216.
120. Haimovich, J., R. Tarrab, A. Sulica, M. Sela: Antibodies of different specificities in normal rabbit sera. J. immunol. 104 (1970) 1033.
Vgl. auch weitere Literatur.
121. Halpern B., A. Zweibaum, P. Oudea, C. Veyre: Mise en évidence par immunofluorescence d'un antigène tissulaire apparenté à l'agglutinogène érythrocytaire humain A dans les glandes coliques de divers mammifères. Compt. rend.acad.sci. 260 (1965) 3195.
122. Hamilton D.N.H., J.M. Gaugas: Humoral and cellular factors in xenograft rejection by mice. Transplant. 13 (1972) 620.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
123. Hammarström S., E.A. Kabat: Purification and characterization of a blood-group A reactive hemagglutinin from the snail *Helix pomatia* and a study of its combining site. Biochemistry 8 (1969) 2696.
124. Hammarström S., P. Perlmann, B.E. Gustafsson, R. Lagercrantz: Autoantibodies to colon in germfree rats monocontaminated with *Clostridium difficile*. J. exp. med. 129 (1969) 747.
125. Hammer C., W. Land, W. Brendel: Experimentelle Xenotransplantation in entfernt stammesverwandten Speziessystemen. Zum Mechanismus der xenogenen hyperakuten Abstoßungsreaktion und deren Modifizierung unter dem Einfluß von aktiv und passiv erzeugtem Enhancement. Res.exp.med. 159 (1972) 239.

126. Hammer C., Ch. Chaussy, G. Krebs, J.v.Scheel, W. Brendel: Experimental xenogeneic kidney transplantation in closely related systems. E vivo hemoperfusion of kidney in the system cat (donor) to dog (recipient). Res.exp.med. 160 (1973) 32.
127. Hämmerling U., K. Rajewsky: Evidence for surface-associated immunoglobulin on T and B lymphocytes. Europ.J.immunol. 1 (1971) 447.
128. Hannestad K.: Monoclonal and polyclonal gamma M rheumatoid factors with anti-di- and anti-trinitro-phenyl activity. Clin.exp.immunol. 4 (1969) 555.
129. Harrison J.: The "naturally-occurring" Anti-E. Vox sang. 19 (1970) 123.
130. Heide K., H.G. Schwick: Immunbiologische Aspekte des Blutes. Humorale Faktoren der natürlichen Resistenz. Naturwissenschaften 57 (1970) 179.
131. Heidelberger M., F.E. Kendall: A quantitative theory of the precipitin reaction. III. The reaction between crystalline egg albumin and its homologous antibody. J.exp.med. 62 (1935) 697.
132. Henry C., J.S. Youngner: Influence of normal animal sera on influenza viruses in cultures of trypsin-dispersed monkey kidney cells. J. immunol. 78 (1957) 273.
133. Henry C., N.K. Jerne: Competition of 19 S and 7 S antigen receptors in the regulation of the primary immune response. J.exp.med. 128 (1968) 133.
134. Herberman R.B., J.L. Fahey: Cytotoxic antibody in Burkitt's tumor and normal human serum reactive with cultures of lymphoid cells. Proc.soc.exp.biol.med. 127 (1968) 938.
135. Herberman R.B.: Cytolysis of human cells by antibodies in normal rabbit serum. Transplant. 8 (1969) 813.
136. Hickman R., J.R. Parker, S.J. Saunders, J. Terblanche: Platelet adherence in the pig liver perfused with human blood. Transplant. 13 (1972) 195.
137. Hingerle M.: Orientierende Untersuchungen über Entwicklung, Immunglobulinklasse und Auslösemechanismus der präformierten natürlichen Antikörper bei Mensch und Höheren Säugern. Dissertation München 1974.

138. Hoen E., L. Tschertkow: Über Beziehungen der Präzipitine zu den Agglutininen. Z. f. Immunitätsforschung 59 (1928/29) 342.
139. Hoerlein A.B.: The influence of colostrum on antibody response in baby pigs. J. immunol. 78 (1957) 112.
140. Hook W.A., A.J. Toussaint, L.H. Muschel: Antibody, lysozyme and complement levels in animals chemically protected against X-irradiation. J. immunol. 91 (1963) 100.
141. Hook W.A., A.J. Toussaint, L.A. Simonton, L.H. Muschel: Appearance of natural antibodies in Young rabbits. Nature 210 (1966) 543
142. Hopkins D.F.: Naturally occurring anti-Rh(E) in one identical twin but not the other. Lancet II 1971, S. 409.
143. Hoq M.S., J.D. Cash, P.C. Das, R.A. Cumming: Variability of sheep red cells in their reaction to agglutinins in normal human sera. Brit.J.haematol. 21 (1971) 677.
144. Howe C., H. Spiele, F. Minio, K.C. Hsu: Electron microscopic study of erythrocyte receptors with labeled antisera to membrane components. J. immunol. 104 (1970) 1406.
145. Hoyer L.W., N.C. Trabold: The significance of erythrocyte antigen site density. I. Hemagglutination. J.clin. invest. 49 (1970) 87.
146. Ikari N.S.: Bactericidal antibody to Escherichia coli in germ-free mice. Nature 202 (1964) 879.
147. Ingalls M.S.: A contribution to the nature and origin of natural agglutinins. J. immunol. 33 (1937) 123.
148. Ivanyi P.: The major histocompatibility antigens in various species. Curr. topics microbiol. immunol. 53 (1970) 1.
149. Iwasaki Y., D. Talmage, T.E. Starzl: Humoral antibodies in patients after renal homotransplantation. Transplant. 5 (1967) 191.
150. James D.C.O., J. Ross, C. Hummelen: Association of white cell and red cell antibodies in human sera. J.clin.path. 24 (1971) 764.
151. Jankovic B.D.: Positive trypsin-Coombs reaction due to the presence of an incomplete warm antibody in normal human serum. Acta haematol. 12 (1954) 416.

152. Jenkin C.R.: Heterophile antigen and their significance in the host-parasite relationship. Adv. Immunol. 3 (1963) 351.
153. Jerne N.K.: The presence in normal serum of specific antibody against bacteriophage T4 and its increase during the earliest stages of immunization. J.immunol. 76 (1956) 209.
154. Jerne N.K.: Immunological speculations. Ann.rev.microbiol. 14 (1960) 341.
Vgl. auch: Jerne N.K.: The natural-selection theory of antibody formation. Proc.nat.acad.sci. 41 (1955) 849.
155. Jordan E.O.: Normal bacterial agglutinins and their significance. J.infect.diseases 61 (1937) 79.
156. Jormalainen S., O. Mäkelä: Anti-hapten antibodies in normal sera. Eur.J.immunol. 1 (1971) 471.
Vgl. auch Sekundärliteratur desselben Autors.
157. Jormalainen S.: Anti-hapten antibodies in normal sera. II. Species differences in amounts and characteristics. Eur.J.immunol. 2 (1972) 483.
158. Joysey V.C.: The relation between animal and human blood group. Brit.med.bullet. 15 (1959) 158.
159. Julian A.J., L.C. Logan, L.C. Norins, I.R. Cohen: Immunoglobulin class of natural human antibodies reactive with Treponema pallidum. Infect.immunity 1 (1970) 555.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
160. Kallings L.O.: Studies on the inactivation of bacterial viruses by normal human serum. 6. Comparative studies of various phages and of individual sera of human and animal origin. Acta path.microbiol.scand. 52 (1961) 273.
161. Kamel S.H., E.A. Ezzat: Preparation of antisera and Identification of blood groups in dogs. Zbl.Vet-med. (A) 16 (1969) 827.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
162. Kano K., F.Milgrom, F.T. Rapaport: Immunologic studies in thermal injury: heterophile antibodies. Proc.soc. exp.biol.med. 125 (1967) 142.
163. Kano K., F. Milgrom: Antigens shared by human tissues and animal erythrocytes. Histocompatibility testing 1970 (ed. by Terasaki) 43.

164. Kano K., G.A. Andres, F. Milgrom: Histocompatibility antigens and species-specific antigens. *Transplant. proc.* 5 (1973) 457.
Vgl. auch Sekundärliteratur desselben Autors.
165. Kaplan M.E., E.A. Kabat: Studies on human antibodies. IV. Purification and properties of anti-A and anti-B obtained by absorption and elution from insoluble blood group substances. *J. exp. med.* 123 (1966) 1061.
166. Kaplan M.P., R. Batchelor: The cytotoxic effect of heterologous antisera to mouse IgG on mouse lymphocytes. *Immunol.* 20 (1971) 43.
167. Karzon D.T., R.H. Bussell: Studies of the nonspecific inactivation of Newcastle disease virus by mammalian sera. *Ann.N.Y.acad.sci.* 83 (1959/60) 539.
168. Kerde Ch., G. Hinz, S. Rudolph: Heteroagglutinine und heterologe Antilymphozytentoxine bei Neugeborenen, Säuglingen und Erwachsenen. *Kriminalistik und forensische Wissenschaften* 1971, H. 6, S. 17.
169. Kerman R., D. Segre, W.L. Myers: The role of immune and natural specific antibodies in immunologic paralysis and immunity of mice to pneumococcal polysaccharide type III. *J.immunol.* 104 (1970) 656.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
170. Khan A.H., B. Gul, M.A. Rahman: The interactions of the erythrocytes of various species with agglutinins of *Abrus precatorius* Linn. *J.immunol.* 96 (1966) 554.
171. Killmann S.-A.: On the problem of naturally occurring leukocyte agglutinins. *Acta med.scand.* 163 (1959) 445.
172. Kim Y.B., S.G. Bradley, D.W. Watson: Ontogeny of the immune response. V. Further characterization of 19S G- and 7 SγG-immunoglobulins in the true primary immune response in germfree, colostrum-deprived piglets. *J. immunol.* 101 (1968) 224.
173. Kirshbom I.: Normal mouse agglutinins for human erythrocytes. *J.immunol.* 97 (1966) 709.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
174. Kishimoto T., K. Onoue: Properties of the combining sites of rabbit IgM antibodies. *J.immunol.* 106 (1971) 341.
175. Kissmeyer-Nielsen F., S. Olsen, V.P. Peterson, O. Fjeldborg: Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet* II (1966) 662.

176. Kite J.H. Jr., L. Kornstad, W.R. Bartholomew, N.-R. Rose: Antigens of mammalian cell cultures. I. Species-specific antigens. Lab. invest. 17 (1967) 515.
177. Kobayashi K., G.M. Hricko, P. Lukl Jr., L. Hunsicker, R. Patel, G.S. Reisner, A.G. Birtch: Hyperacute renal allograft rejection in presensitized monkeys. Surg. forum 22 (1971) 246.
178. Kornfeld L., C.P. Miller: The effect of irradiation on natural hemagglutinins of mice. J.immunol. 84 (1960) 73, 77.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
179. Krah E., E. Witebsky: Über heterogenetische Antikörperfunktionen. Z.Immunitätsforsch. 65 (1930) 473.
180. Krause R.M.: The search for antibodies with molecular uniformity. Adv.immunol. 12 (1970) 1.
181. Kreisler M.J., A.A. Hirsch, P.I. Terasaki: Cytotoxins in disease. III. Antibodies against lymphocytes produced by vaccination. Transplantation 10 (1970) 411.
182. Krogh H.K.: Low molecular weight antibodies in human sera to stratum corneum. Immunology 8 (1965) 104.
The occurrence of antibodies to stratum corneum in man. Immunology 8 (1965) 649.
183. Kronvall G., U.S. Seal, J. Finstad, R.C. Williams Jr.: Phylogenetic insight into evolution of mammalian Fc fragment of gammaG globulin using staphylococcal protein A. J.immunol. 104 (1970) 140.
184. Krüpe M.: Blutgruppenspezifische pflanzliche Eiweißkörper (Phyttagglutinine). Ferd. Enke Verlag, Stgt. 1956.
185. Krüpe M., A. Ensgraber: Der Beitrag der Phythamagglutinine zum serologischen Spezifitätsproblem. Z. Immunitätsforsch. 123 (1962) 355.
186. Krüpe M., H. Pieper: Hämagglutinine von Anti-A- und Anti-B-Charakter bei einigen Landlungenschnecken. Z. Immunitätsforsch. 130 (1966) 296.
187. Kuhns W.J., R.F. Nigrelli, J.V. Chuba: Effects of temperature upon "naturally occurring" blood group agglutinins in fresh water catfish. J.immunol. 103 (1969) 62.
188. Land W., J. Correll, K. Pielsticker, W. Brendel: Renale in vitro-Xenohämoperfusion in verschiedenen Specieskombinationen. Res.exp.med. 159 (1972/73) 276.

189. Landois L.: Die Transfusion des Blutes. F.C.W. Vogel, Leipzig 1875.
190. Landsteiner K., A. Sturli: Über die Hämagglutinine normaler Sera. Wiener klin. Wschr. 15 (1902) 38.
191. Landsteiner K.: Über Serumagglutinine. Münch. med. Wschr. 49 (1902) 1905.
192. Landsteiner K., J. van der Scheer: On the antigens of red blood corpuscles. II. Flocculation reactions with alcoholic extracts of erythrocytes. J.exp.med. 42 (1925) 123.
193. Landsteiner K.: Cell antigens and individual specificity. J.immunol. 15 (1928) 589.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
194. Landsteiner K., P. Levine: On individual differences in human blood. J.exp.med. 47 (1928) 757.
195. Landy M., J.G. Michael, R.J. Trapani, B. Achinstein, H.W. Woods, M.J. Shear: An antibody-complement system in normal serum lethal to mouse tumor cells. Cancer res. 20 (1960) 1279
Vgl. auch Sekundärliteratur.
196. Laskov R., E. Simon, J. Gross: Studies on a naturally occurring human antibody active against mouse Land-schutz ascites tumor cells. Int.J.cancer 3 (1968). S. 96: I. Cytotoxic assay system and quantitation in normal sera. S. 107: II. Identification of the antibody as IgM and its partial purification. S. 511: III. The nature of the antigenic site on the tumor cell.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
197. Lauer A.: Blutgruppendifferenzierung bei Hunden. Z. Immunitätsforsch. 68 (1930) 434.
198. Lederberg J.: Genes and antibodies. Do antigens bear instructions for antibody specificity or do they select cell lines that arise by mutation? Science 129 (1959) 1649.
199. Lee C.L., I. Davidsohn, R. Slaby: Horse agglutinins in infectious mononucleosis. Amer.J.clin.path. 49 (1968) 3.
200. Lenhart N.A., S. Mudd, A. Yoshida, I.W. Li: The common protein agglutinin of staphylococcus aureus. I. Distribution in international serotypes and corresponding antibody in human populations. J.immunol. 91 (1963) 771.

201. Leslie G.A., L.W. Clem: Reactivity of normal shark immunoglobulins with nitrophenyl ligands. *J.immunol.* 105 (1970) 1547.
202. Levine P., M.J. Celano, S. Lange, V. Berliner: On anti-M in horse sera. *Vox sang.* 2 (1957) 433.
203. Liacopoulos-Briot M., F. Lambert, B. Halpern: Etude des réactions croisées entre des constituants du sérum de veau foetal et des antigènes d'hématies de diverses espèces animales. *C.r.soc.biol.* 165 (1971) 1265.
204. Linn B.S., J.A. Jensen, P. Portal, G.S. Snyder: Renal xenograft prolongation by suppression of natural antibody. *J.surg.res.* 8 (1968) 211.
205. Linscott W.D.: Immune-adherence with *Leptospira* antigens. II. Studies on hyperimmune, convalescent and normal sera. *J.immunol.* 86 (1961) 480.
206. Linz R., E. Lecocq: Concentrations des immunoglobulines dans le sérum sanguin de nouveau-nés normaux. *C.r.soc. biol.* 164 (1970) 1865.
207. Lippelt H., J. Nogalski: Die Heterohämagglutination. *Z.Hyg.Infekt.krankheiten* 136 (1953) 177.
208. Lo Spalluto J., W. Miller jr., B. Dorward, C.W. Fink: The formation of macroglobulin antibodies. I. Studies on adult humans. *J.clin.invest.* 41 (1962) 1415.
209. Lüdke H.: *Zbl.Bakt.Orig.* 42 (1906) 69, 150 und 255: Beiträge zur Kenntnis der Hämagglutinine.
210. McDonald, J.C., G.N. Mukherjee: A heterophile system in human renal transplantation. III. The HT-A specificities. *Transplant. proc.* 5 (1973) 481.
211. McDonald A.S., W.R. Bell, G.J. Busch, T. Ghose, C.C. Chan, C.F. Falvey, J.P. Merrill: A comparison of hyperacute canine renal allograft and sheep-to-dog xenograft rejection. *Transplantation* 13 (1972) 146.
212. McKay D., C.R. Jenkin: Immunity in the invertebrates. The role of serum factors in phagocytosis of erythrocytes by haemocytes of the freshwater crayfish (*Parachanna bicarinatus*). *Austr.J.exp.biol.med.sci.* 48 (1970) 139.
213. MacKenzie M.R., G. Mackey, H.H. Fudenberg: Antibodies to IgM in normal human sera. *Nature* 216 (1967) 691.

214. Mackie T.J., M.H. Finkelstein: Complement-fixation by the interaction of normal serum and bacterial suspensions - a contribution to the study of natural immunity phenomena. J.hyg. 30 (1930) 1.
215. Mackie T.J., M.H. Finkelstein: Natural bactericidal antibodies: observations on the bactericidal mechanism of normal serum. J.hyg. 31 (1931) 35.
216. Mäkelä O.: Studies in hemagglutinins of Leguminosae seeds. Ann. med.exp.biol.fenn.suppl. 35 (1957) suppl.11.
217. Mäkelä O., Mäkelä P., M. Krüpe: Zur Spezifität der Anti-B.Phythämagglutinine. Z.Immunitätsforsch. 117 (1959) 220.
218. Mäkelä O.: Single lymph node cells producing heteroclitic bacteriophage antibody. J.immunol. 95 (1965) 378.
219. Malkoff G.M.: Beitrag zur Frage der Agglutination der rothen Blutkörperchen. Dtsch.med.Wschr. 26a (1900) 229.
220. Mandy W.J., M.E. Worlsey, F.B. Lewis: A new serum factor in normal rabbits. IV. Occurrence in neonatal rabbit sera. J.immunol. 100 (1968) 15.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
221. Mann D.L., J.L. Fahey: Histocompatibility antigens. Ann.rev.microbiol. 25 (1971) 679.
222. Marchalonis J.J., G.M. Edelman: Phylogenetic origins of antibody structure. III. Antibodies in the primary immune response of the sea lamprey, *Petromyzon marinus*. Vgl. auch Sekundärliteratur.
223. Marty Y., J.F. de Boissezou, M. Abbal, J. Ducos: Répartition des antigènes I et i érythrocytaires et sériques dans quelques espèces animales. C.r.soc.biol. 165 (1971) 179.
224. Matoušek J. (Herausgeber): Blood groups of animals. Publ.house of the Czechosl.acad.of sciences. Prag 1965.
225. Matsumoto I., T. Osawa: On the specificity of various heterologous anti-H hemagglutinins. Vox sang. 21 (1971) 548.
226. Meißner G.: Über die Häufigkeit des Vorkommens heterogenetischer Präzipitine. Z.Immunitätsforsch.Orig. 36 (1923) 272.

227. Mellbye O.J.: Specificity of natural human agglutinins against red cells modified by trypsin and other agents. Scand.J.haemat. 6 (1969) 166.
Vgl. auch Sekundärliteratur desselben Autors.
228. Mendler N., J. Corell, W. Land, E. Gams, A. Wolff, K. Pielsticker, W. Schraut, F. Sebening: In-vitro Hämo-perfusion xenogener Organe in verschiedenen Spezieskombinationen. Langenbecks Arch. Chir. Suppl.: Chir. Forum 1972, S. 87.
229. Merkel F.K., M. Bier, C.D. Beavers, W.G. Merriman, T.E. Starzl: Delay of the heterograft reaction by selective plasmapheresis. Surg.forum 21 (1970) 261.
230. Metzger H.: Structure and function of gammaM-macroglobulins. Adv.immunol. 12 (1970) 57.
231. Metzger H.: The antigen receptor problem. Ann.rev.biochem. 39 (1970) 889.
232. Michael J.G., J.L. Whitby, M. Landy: Studies on natural antibodies to gram-negative bacteria. J.exp.med. 115 (1962) 131.
233. Michael J.G., F.S. Rosen: Association of "natural" antibodies to gram-negative bacteria with the gamma₁-macroglobulins. J.exp.med. 118 (1963) 619.
234. Michael J.G.: Natural antibodies. Curr.topics microbiol. immunol. 48 (1969) 43.
Vgl. auch umfangreiches Literaturverzeichnis.
235. Midtvedt T., A. Trippestad: Specificity of opsonic and bactericidal response of gnotobiotic rat sera. Acta path.microbiol. scand. B 79 (1971) 291.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
236. Milgrom F., Z. Swierczyńska: Studies on the specificity of natural antibacterial antibodies. Schweiz.Z.Path. Bakt. 19 (1956) 189.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
237. Milgrom F., E. Witebsky: Studies on the rheumatoid and related serum factors.I. Autoimmunization of rabbits with gamma globulin. J. amer. med. assoc. 174 (1960) 56.
238. Milgrom F., K. Kano, A.L. Barron, E. Witebsky: Mixed agglutination in tissue culture. J.immunol. 92 (1964) 8.
239. Milgrom F., Z.M. Tuggac, E. Witebsky: Studies on species specificity. J.immunol. 93 (1964) 902.
240. Minden P., McClatchy, Cooper u.a.: Shared antigens between Mycobacterium bovis and other bacterial species. Science 176 (1971) 57.

241. Minden P., J.K. McClatchy, R.S. Farr. Shared antigens between heterologous bacterial species. *Infect.immun.* 6 (1972) 574.
242. Moberg, A.W., A.R. Shons, H. Gewurz, M. Mozes, J.S. Najarian: Prolongation of renal xenografts by the simultaneous sequestration of preformed antibody, inhibition of complement, coagulation and antibody synthesis. *Transplant. proc.* 3 (1971) 538.
243. Moeschlin S., E. Schmid: Investigation of leukocyte agglutination in serum of compatible and incompatible blood groups. *Acta haemat.* 11 (1954) 241.
244. Mohammed I., A.M. Tomkins, B.M. Greenwood: Normal immunoglobulins in the tropics. *Lancet* I (1973) 481.
245. Möller E., I.E. Eklund: Cytotoxic effect of iso-antibodies directed against ABO and Rh antigens on human lymph node cells. *Nature* 206 (1965) 731.
246. Möller G., H. Wigzell: Antibody synthesis at the cellular level. Antibody-induced suppression of 19 S and 7 S antibody response. *J.exp.med.* 121 (1965) 969.
247. Moor-Jankowsky J., A.S. Wiener, C.H. Rogers: Human blood group factors in non-human primates. *Nature* 202 (1964) 663.
248. Morgenroth J., R. Bieling: Amboceptoren und Receptoren. *Biochem. Zeitschrift* 131 (1922). S. 525: II. Mitteilung. S. 541: III. Mitteilung. Über intravitale Bindung von Zellantikörpern.
249. Morris A., G. Möller: Regulation of cellular antibody synthesis. Effect of adoptively transferred antibody-producing spleen cells on cellular antibody synthesis. *J.immunol.* 101 (1968) 439.
250. Mozes M.F., A.R. Shons, N.S. Harris, G.E. Merino, A.W. Moberg, R.A. Campos, J.S. Najarian: Specificity of the heteroantibody in xenograft rejection. *Surg.forum* 22 (1971) 244.
251. Murphy P.D., H.J. Sage: Variation in the size of antibody sites for the poly-L-aspartate hapten during the immune response. *J.immunol.* 105 (1970) 460.
252. Muschel L.H., E. Osawa, D.A. McDermott: Immune response to blood group A substance. *Am.J.clin.path.* 29 (1958) 418.

253. Muschel L.H.: The antibody-complement system and properdin. *Vox sang.* 6 (1961) 385.
254. Muschel L.H., A.J. Toussaint: Studies on the bacteriophage neutralizing activity of serums. II. Comparison of normal and immune phage neutralizing antibodies. *J. immunol.* 89 (1962) 35.
255. Muschel L.H., L Gustafson, M. Atai: Effect of anti-lymphocyte serum on natural antibody. *Immunology* 14 (1968) 285.
256. Mutanda L.N., G.M.R. Munube: Agglutination of african primate and rodent erythrocytes by adenoviruses, reoviruses, and enteroviruses. *Appl.microbiol.* 24 (1972) 939.
257. Nash D.R., P.A. Crabbé, H. Bazin, H. Eyssen, J.F. Heremans: Specific and non-specific immunoglobulin synthesis in germfree mice immunized with ferritin by different routes. *Experientia* 25 (1969) 1094.
258. Naspitz Ch.K., M. Richter: The action of phytohemagglutinin in vivo and in vitro, a review. *Progress in allergy* 12 (1968) 1.
259. Nayak R., M. Sirsi: Specifity of natural heterohaemagglutinins of some laboratory animals. *Indian J.exp.biol.* 10 (1972) 362.
260. Neill J.M., C.G. Castillo, A.H. Pinkes: Serological relationships between fungi and bacteria. I. Cross-reactions of *Sporotrichum schenckii* with pneumococci. *J. immunol.* 74 (1955) 120.
261. Neimann-Sörensen, J. Rendel, W.H. Stone: The J substance of cattle. II. A comparison of normal antibodies and antigens in sheep, cattle and man. *J.immunol.* 73 (1954) 407.
262. Nelson R.A. Jr., J. Lebrun: The requirement for antibody and complement for in vitro phagocytosis of starch granules. *J.hyg.* 54 (1956) 8.
263. Nogalski J., H. Lippelt: Die Heterohämagglutination. 2. Mitteilung: Bedeutung für die Klinik. *Z.Hyg.Infekt. Krankheiten* 136 (1953) 476.
264. Nossal G.J.V.: Self-recognition. *Ann.N.Y.acd.sci.* 124 (1965) 37.

265. Nossal G.J.V., A. Abbot, J. Mitchell, Z. Lummus:
Antigens in immunity. XV. Ultrastructural features
of antigen capture in primary and secondary lymphoid
follicles. J.exp.med. 127 (1968) 277.
266. O'Connell C.J.: Rhesus erythrocyte agglutination in
hepatitis. Am.J.med.sci. 256 (1968) 38.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
267. Osawa E., L.H. Muschel: The bactericidal action of
normal serum and the properdin system. J.immunol. 84
(1960) 203.
268. Osterland C.K., M. Harbos, H.G. Kunkel: Anti-gamma-
globulin factors in human sera revealed by enzymatic
splitting of anti-Rh antibodies. Vox sang. 8 (1963) 133.
269. Oswald K.: Über die Möglichkeit eines Blutgruppensystems
bei Kaninchen. Z.Immunitätsforsch. 106 (1949) 362.
270. Oudin J., P.A. Cazenave: Similar idiotypic specificities
in immunoglobulin fractions with different antibody
functions or even without detectable antibody function.
Proc.nat.acad.sci. USA 68 (1971) 2616.
271. Owen R.D.: Heterogeneity of antibodies to the human
blood groups in normal and immune sera. J.immunol. 73
(1954) 29.
272. Panum P.L.: Experimentelle Untersuchungen über die
Transfusion, Transplantation oder Substitution des
Blutes in theoretischer und practischer Beziehung.
Virchows Archiv 27 (1863) 433.
273. Pardoe G.I., G. Uhlenbruck, D.J. Anstee, U. Reifenberg:
On the specificity of broad spectrum agglutinins. III.
Heterophile agglutinins associated with anti-B-like
specificity. Z.Immunitätsforsch. 139 (1969/70) 468.
274. Perchalski J.E., L.W. Clem, P.A. Small jr.: 7 S gamma-M
immunoglobulins in normal human cord serum. Am.J.med.
sci. 256 (1968) 107.
275. Perkins E.H., M.R. Leonard: Specificity of phagocytosis as
it may relate to antibody formation. J.immunol. 90
(1963) 228.
276. Perper R.J., J.S. Najarian: Experimental renal hetero-
transplantation. I. In widely divergent species. II.
Closely related species. Transplantation 4 (1966) 377,
bzw. 700.
277. Perrault R.: Naturally-occurring anti-M and anti-N with
special case: IgG anti-N in a NN donor. Vox sang. 24
(1973) 134.

278. Perry E.B., G.B. Rhodes: Hemolysin and hemagglutinin for sheep corpuscles in human serums of all isoagglutinative groups. *J.infect.diseas.* 44 (1929) 65.
279. Podliachouk L., A. Eyquem: Etude d'un antigène hétérophile commun aux globules rouges de certains chevaux et à *Neisseria meningitidis*. *Ann.instit.Pasteur* 87 (1954) 339.
280. Porter R.J.: Secondary macroglobulin antibody response to plasma proteins in rabbits. *Fed.proc.* 25 (1966) 547.
281. Powell H.M.: Immunization with heterophile antigen when given by mouth. *Am.J.hyg.* 5 (1925) 228.
282. Prokop O., H.J. Pettenkofer, V. Nagel: Über den Anti-P-Gehalt menschlicher Seren. *Z.Hyg.Infekt.krankheiten* 136 (1953) 610.
283. Prokop O., G. Uhlenbruck: *Lehrbuch der menschlichen Blut- und Serumgruppen*. Leipzig 1963.
284. Prokop O., G. Uhlenbruck, W. Köhler: Protectine, eine neue Klasse antikörperähnlicher Verbindungen. *Das deutsche Gesundheitswesen* 23 (1968) 318.
285. Prokop O., St. Schnitzler, A. Graffi, O. Dietz, V. Schmidt, G. Uhlenbruck: Über eine Antigengemeinschaft zwischen Aszitestumorzellen von Maus und Ratte einerseits sowie Hundeerythrozyten andererseits. *Acta biol. med. germ.* 22 (1969) K1-8.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
286. Ramon G.: Sur l'immunité antitoxique naturellement acquise. Son existence - son mécanisme. *Revue d'immunol.* 2 (1936) 305.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
287. Rapaport F.T., R.M. Chase: The bacterial induction of homograft sensitivity. II. Effects of sensitization with staphylococci and other microorganisms. *J.exp. med.* 122 (1965) 733.
Vgl. auch Sekundärliteratur
288. Rapaport F.T., R.M. Chase jr., A.S. Markowitz, R.T. McCluskey, T. Shimada, K. Watanabe: Cross-reactions in mammalian transplantation - with particular reference to streptococcal antigens and antibodies. *Transplant.proc.* 3 (1971) 89.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
289. Rapaport F.T., A.S. Markowitz, A.P. Raisbeck, J.H. Ayvazian, H. Balner: Cross-reactions between human, chimpanzee, and streptococcal antigens. *Transplant.proc.* 4 (1972) 87.

290. Ratner J.J., M.E. Pinkerton, S.S. Kalter, N.B. Guillond: Antibodies in nonhuman primate to selected bacterial antigens. Z. Versuchstierkunde 11 (1969) 146.
291. Reemtsma K.: Heterotransplantation: Theoretical considerations. Transplant.proc. 3 (1971) 49.
292. Renkonen O., E. Suomalainen: Zur Kenntnis der Titerwerte bei den Isoagglutinationsreaktionen und deren Verwendung. I. Über den Versuchsfehler. Ann.med.exp. biol.Fenniae 30 (1952) 259.
293. Rice C.E., P. Boulanger: The interchangeability of the complement components of different animal species. IV. In the hemolysis of rabbit erythrocytes sensitized with sheep antibody. J.immunol. 68 (1952) 197.
294. Richie E.R., M.E. Woolsey, W.J. Mandy: A new serum factor in normal rabbits. VI. Reaction with buried determinants of IgG. J. immunol. 104 (1970) 984.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
295. Richou R., C.I. Quinchon, J. Pantaléon: Recherches sur les agglutinines antistaphylococciques naturelles des sérums humains et animaux. Rév. immunol. 23 (1959) 39.
296. Rimington C., D.E. Stillwell, K. Maunsell: The allergen(s) of house dust. Purification and chemical nature of active constituents. Brit.J.exp.path. 28 (1947) 309.
297. Rissling P.: Beiträge zur Biologie normaler Tierseren. Zbl. Bakteriologie. I, Orig. 44 (1907) 363, 444, 541, 669.
298. Rode P.: Etude des groupes sanguins chez les mammifères. La sérologie dans ses relations avec la systématique. C.r.soc.biol. 115 (1934) 27.
299. van Rood J.J., A. van Leeuwen, H. Balner: HL-A and ChL-A: similarities and differences. Transplant.proc. 4 (1972) 55.
Vgl. weitere Aufsätze derselben Zeitschriften-Nummer.
300. Rosen L.: Hemagglutination by adenoviruses. Virol. 5 (1958) 574.
301. Rosenberg J.C., E. Hawkins, F. Rector: Mechanisms of immunological injury during antibody-mediated hyperacute rejection of renal heterografts. Transplant. 11 (1971) 151.

302. Roth N.: Zur semiquantitativen Erfassung der beiden Serum-Immun-Globuline beta₂A und beta₂M im Neugeborenen- und Kindesalter. *Ann.paediatrici* 199 (1962) 548.
303. Rothberg R.M., R.S. Farr: Anti-bovine serum albumin and anti-alpha lactalbumin in the serum of children and adults. *Pediatrics* 35 (1965) 571.
304. Rowe D.S., J.A. Boyle, W.W. Buchanan: Plasma immunoglobulin concentrations in twins. *Clin.exp.immunol.* 3 (1968) 233.
305. Rowe D.S.: Concentration of serum-immunoglobulins in healthy young adult males estimated by assay against the international reference preparation. *Lancet* II (1972) 1232.
306. Rowe D.S., K. Hug, L. Forni, B. Pernis: Immunoglobulin D as a lymphocyte receptor. *J.exp.med.* 138 (1973) 965.
307. Rowley D.: Opsonins. S. 260 in: *Immunchemie.* 15. Colloq. Ges.Physiol. Chemie (1964)
Vgl. auch Sekundärliteratur.
308. Rudikoff S., E.W. Voss, M.M. Sigel: Biological and chemical properties of natural antibodies in the nurse shark. *J.immunol.* 105 (1970) 1344.
309. Ruffié J., C. Bonloux, P. Ruffié: Sur les anticorps naturels anti-primates du sérum humain. *C.r.acad.sci. Paris* 269 (1969) 2624.
310. Ruffié J.: Sur les paratypes: antigènes communs de certain groupes de primates. *C.r.acad.sci. Paris* 271 (1970) 2437.
311. Ruffié J., D. Schoenwetter: Sur la variabilité des anticorps anti-singes dans le sérum humain AB. *C.r.acad.sci.Paris* 272 (D) (1971) 159.
312. Ruffié J., Y. Marty: Sur de nouvelles familles d'immunoglobulines présentes spontanément dans le sérum humain et détectées par des hématies de primates non hominiens. *C.r.acad.sci. Paris* 273 (D) (1971) 1244.
313. Ruhenstroth-Bauer G.: Die Struktur des Säugererythrozyten. *Handbuch der gesamten Hämatologie*, ed. von L. Heilmeyer und A. Hittmair, 1957 München. 1. Band, 1. Teil, S. 210.
314. Russell A.S., M. Ziff: Natural antibodies to procaine amide. *Clin.exp.immunol.* 3 (1968) 901.

315. Sabbadini E., C.H. Chen, A.H. Sehon: Cross-reactivity of cell surface antigens of different species. Fed.proc. 31 (1972) 738.
316. Sachs D.H., H.J. Winn, P.S. Russell: Histocompatibility relationships between species. Transplant.proc. 3 (1971) 210.
317. Sachs H.: Über die Hämolysine des normalen Blutserums. Münch. med. Wschr. 51 (1904) 314.
318. Sahiar K., R. Schwartz: Selective inhibition of 7 S antibody synthesis by 6-mercaptapurine. Fed.proc. 23 (1964) 190.
319. Salo O.P.: Studies of heteroagglutination in human sera (with special reference to infectious mononucleosis). Ann.med.exp.biol.fenn. (suppl.) 44 (1966) suppl. 1.
320. Sanderson A.R., P. Cresswell, K.I. Welsh: Implication of carbohydrate in the immunochemical determinant area of H1-A-substances. Transplant.proc. 3 (1971) 220.
321. Schermer S., W. Kayser, A. Kaempffer: Vergleichende Untersuchungen über die Isoagglutinine im Blute des Menschen und des Schweines. Z.Immunitätsforsch. 68 (1930) 437.
322. Schilling A., R. Lamerz, W. Land, W. Brendel: Weitere Untersuchungen am Modell der renalen In vitro-Xenohämo-perfusion: Humorale Serumfaktoren bei der hyperakuten xenogenen Abstoßungsreaktion. Res.exp.med. 157 (1972) 255.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
323. Schlesinger D., O. Prokop, A. Rackwitz, Th. Hiepe: Zur Frage der Antigengemeinschaft zwischen einigen Wirbello-sen und dem Menschen. Monatshefte Vet.med. 20 (1965) 851.
324. Schmid D.O.: Zur Sonderstellung des Blutgruppensystems J beim Rind. Z.Immunitätsforsch. 124 (1962) 101.
325. Schmid D.O., L. Erhard: Über den Nachweis gemeinsamer Blutgruppenantigene bei Rind und Pferd sowie bei Mensch und Pferd im Immunhämolysetest. Z.Immunitätsforsch. 124 (1962) 149.
326. Schmid D.O. u.a.: Zbl.Vet.med. B 18 (1971)
a) S. 147: Zur Serologie der Lymphozytenantigene beim Schwein.
b) S. 205: Zur Serologie der Granulozytenantigene beim Schwein.
c) S. 430: Über Blutgruppen bei Schafen.
d) S. 604: Über Blutgruppen bei Ziegen.

327. Schmitt J.: Zur Immunbiologie der MNSS-Erythrozyten-antigene bei Mensch und Tier. Zbl.Vet.med. B 14 (1967) 68.
328. Schmitt J.: Immunbiologische Untersuchungen bei Primaten. Ein Beitrag zur Evolution der Blut- und Serumgruppen. Basel, New York 1968.
329. Schmunis G.A., R. Herman: Characteristics of so-called natural antibodies in various normal sera against culture forms of Leishmania. J. parasit. 56 (1970) 889.
330. Schrek R.: Differences in sensitivity of human blood cells to fresh rabbit serum. Proc.soc.exp.med.biol. 120 (1965) 789.
331. Schuboth H., H. Franz: Serologische Studien über die normalen blutgruppenspezifischen Isohämolytine des Menschen. Transactions 6.congr.europ.soc.haematol. (1957) 739.
332. Segal S., A. Globerson, M. Feldman, J. Haimovich, M. Sela: In vitro induction of a primary response to the dinitrophenyl determinant. J.exp.med. 131 (1970) 93.
333. Segre D., M.L.Kaerberle: The immunologic behavior of baby pigs. I. Production of antibodies in three-week-old pigs. J.immunol. 89 (1962) 782.
334. Segre D., W.L. Myers: Antibody production in baby pigs. Am.J.vet.res. 25 (1964) 413.
335. Seifert H.: Die Spezies-Differenzierung mit Hilfe von Anti-Organseren. Z.Immunitätsforsch. 117 (1959) 376.
336. Seigler H.F., R.S. Metzgar, F.E. Ward, D.M. Reid: Reactions of human HL-A sera with orangutan and gorilla lymphocytes. Transplant.proc. 4 (1972) 83.
337. Sewell I.A.: Seasonal variation of the phagocytic activity of the reticulo-endothelial system. Immunol. 3 (1960) 371.
338. Shaw D.H., W.H. Stone: "Seasonal" variation of naturally occurring iso-antibodies of man. Transactions 6. congr. europ.soc.haemat. (1957) 724.
339. Shons A.R., T. Jetzer, A.W. Moberg, J.S. Najarian: Prolongation of heterograft survival by electrophoretic attraction of preformed antibody. Surg.forum 21 (1970) 263.

340. Silverstein A.M., G.J. Thorbecke, K.L. Kraner, R.J. Lukas: Fetal response to antigenic stimulus. III. gamma-Globulin production in normal and stimulated fetal lambs. *J.immunol.* 91 (1963) 384.
341. Silverstein A.M., K.L. Kraner: The role of circulating antibody in the rejection of homografts. *Transplantation* 3 (1965) 535.
342. Snee G., L. Henneveld, H.M. Vriesendorp. D.L. Westbrook: ABO antigens and natural occurring antibodies against ABO antigens in the dog. *Eur.surg.res.* 4 (1972) 350.
343. Smith W.R., W.B. Wood jr.: Heat labile opsonins to pneumococcus. I. Participation of complement. *J. exp. med.* 130 (1969) 1209.
344. Somers H., W.J. Kulins: Blood group antibodies in old age. *Proc.soc.exp.biol.med.* 141 (1972) 1104.
345. Sowards D.L., G.R.G. Monif: Serum immunoglobulin M levels between weeks 22 and 37 of gestation. *Amer.J.obstet.gynec.* 112 (1972) 394.
346. Spooner R.C., K.W. Sell: Comparison of the behaviour of IgG and IgM anti-Forssman antibodies in agglutination, haemolysis and cytolysis. *Immunology* 11 (1966) 521.
347. Springer G.F.: Erzeugung blutgruppenspezifischer Agglutinine und Beobachtung verwandter immunologischer Phänomene mit Substanzen aus Pflanzen. *Naturwissenschaften* 43 (1956) 93.
348. Springer G.F.: Einige Aspekte der Möglichkeiten und Grenzen moderner "keimfreier" Methoden für die Wirbeltierimmunologie. *Z.Immunitätsforsch.* 118 (1959) 228.
349. Springer G.F., R.E. Horton, M. Forbes: Origin of anti-human blood group B agglutinins in white leghorn chicks. *J.exp.med.* 110 (1959) 221.
350. Springer G.F., P. Williamson, W.C. Brandes: Blood group activity of gram-negative bacteria. *J.exp.med.* 113 (1961) 1077.
351. Springer G.F.: Die Beziehung blutgruppenaktiver Substanzen zu Bakterien, höheren Pflanzen und Viren, S. 90 in: *Immunchemie*. 15. Coll.Ges.Physiol.Chemie. Berlin 1965.

352. Springer G.F., R.E. Horton: Blood group isoantibody stimulation in man by feeding blood group-active bacteria. *J.clin.invest.* 48 (1969) 1280.
Vgl. Auch Sekundärliteratur desselben Autors.
353. Springer G.F.: Blood-group and Forssman antigenic determinants shared between microbes and mammalian cells. *Progr. allergy* 15 (1971) 9.
354. Springer G.F., P.R. Desai: Monosaccharides as specific precipitinogens of eel anti-human blood group H(0) antibody.
355. Stern K., I. Davidsohn: Heterohemoantibodies in inbred strains of mice. I. Natural agglutinins for sheep and chicken red cells. *J.immunol.* 72 (1954) 209.
356. Stern L.: Pouvoir hémolytique du sérum sanguin normal chez différentes espèces animales. *C.r.soc.biol.* 56 (1904) 309.
357. Sterzl J., A.M. Silverstein: Developmental aspects of immunity. *Adv.immunol.* 6 (1967) 337.
358. Sterzl J., A. Nordin, H. Cosenza: Detection of natural IgM subunits and subunits of IgM produced by reduction and alkylation by anti-my sera. *Immunochemistry* 7 (1970) 437.
359. Stimpfling J.H.: The variation of heterohemagglutinins in normal mouse sera. *J. immunol.* 85 (1960) 530.
360. Stone W.H.: The J substance of cattle. III. Seasonal variation of the naturally occurring isoantibodies for the J substance. *J.immunol.* 77 (1956) 369.
361. Stone W.H., M.R. Irwin: Blood groups in animals other than man. *Adv.immunol.* 3 (1963) 315.
362. Stormont C., Y. Suzuki: The distribution of Forssman blood factors in individuals of various artiodactyl species. *J.immunol.* 81 (1958) 276.
363. Stuart C.A., J. Tallman, E.G.E. Anderson: Agglutinins for sheep and rabbit erythrocytes in human sera. *J. immunol.* 28 (1935) 75.
364. Stuart C.A., P.B. Sawin, K.M. Wheeler, S. Battey: Group-specific agglutinins in rabbit serums for human cells. I. Normal group-specific agglutinins. *J.immunol.* 31 (1936) 25.

365. Svehag S.-E., B. Mandel: The formation and properties of poliovirus neutralizing antibody. I. 19 S and 7 S antibody formation: differences in kinetics and antigen dose requirement for induction, J. exp. med. 119 (1964) 1. II. 19 S and 7 S antibody formation: differences in antigen dose requirement for sustained synthesis, anamnesis, and sensitivity to X-irradiation. a.a.O. S. 21. IV. Normal antibody and early immune antibody of rabbit origin: a comparison of biological and physicochemical properties. a.a.O. S. 517
366. Svehag S.-E., R. Olander, K.-G. Sundqvist: Occurrence and cross-reactivity of heterophile antibodies and anti-kidney antibodies in kidney transplanted patients and patients with renal disease. Clin.exp.immunol. 13 (1973) 191.
367. Talmage D.W., G.G. Freter, W.H. Taliaferro: The effect of whole body X radiation on the natural sheep cell hemolysin of the rabbit. J.infect.diseas. 99 (1956) 241.
368. Talmage D.W.: Immunological specificity. Unique combinations of selected natural globulins provide an alternative to the classical concept. Science 129 (1959) 1643.
369. Terasaki P.I., M.L. Esail, J.A. Cannon, W.P. Longmire jr.: Destruction of lymphocytes in vitro by normal serum from common laboratory animals. J.immunol. 87 (1961) 383.
370. Thomaidis Th., A. Agathopoulos, N. Matsaniotis: Natural isohemagglutinin production by the fetus. J. pediatrics 74 (1969) 39.
371. Thomsen O., T. Kemp: Blutgruppendifferenzierung bei Tieren. Z.Immunitätsforsch. 67 (1930) 251.
372. Thomsen O.: Heteroagglutination mit besonderer Berücksichtigung der Gruppendifferenzierung mit Hilfe von normalen artfremden Seren. S. 72 in: Handbuch der Blutgruppenkunde. Herausgg. von Paul Steffan. München 1932. Gruppendifferenzierung bei Tieren. a.a.O., S. 88.
373. Thunold S., W. Müller-Ruchholtz, F. Milgrom: Heterophile antibodies in mice grafted with syngeneic tumors. Vox sang. 18 (1970) 270.
374. Tiong T.S., P.J. Morris: Human heterophil antibodies against rat erythrocytes. I. Changes after renal transplantation. II. Cross reactivity with human A and B substances. Clin.exp.immunol. 10 (1972) 163, 179.

375. Tobiska J.: Die Phythämagglutinine. In: Hämatologie und Bluttransfusionswesen. Band 3, Berlin 1964.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
376. Toivanen P., T. Hirvonen: Iso- and heteroagglutinins in human fetal and neonatal sera. Scand.J.haemat. 6 (1969) 42.
377. Tomsiková, A., H.P.R. Seeliger: Orientierende Untersuchungen zum Nachweis einiger Antikörper gegen Pilze in tierischen und menschlichen Seren. II. Zum Vorkommen von IgM- und IgG-Antikörpern gegen *C.albicans* in Menschen- und Kaninchenseren. Mykosen 12 (1969) 195.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
378. Tönder O., F. Milgrom: Studies on agglutination by macromolecular antibodies. I. Agglutination of rabbit erythrocytes by human sera. Vox sang. 10 (1965) 708.
379. Tönder O., M. Harboe: Heterogeneity of cold haemagglutinins. Immunology 11 (1966) 361.
380. Tönder O., F. Milgrom: Studies on agglutination by macromolecular antibodies. II. Agglutination by natural isoantibodies. Vox sang. 11 (1966) 475.
381. Tönder O., J.B. Natvig, R. Matre: Antibodies in human serum to rabbit erythrocytes. Immunology 12 (1967) 629.
382. Tönder O., B. Larsen: Agglutinins in human saliva to rabbit erythrocytes. Vox sang. 24 (1973) 515.
383. Toussaint A.J., L.H. Muschel: Studies on the bacteriophage neutralizing activity of serums. I. An essay procedure for normal antibody and complement. J.immunol. 89 (1962) 27.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
384. Trapani I.L.: Environment, infection and immunoglobulin synthesis. Fed.proc. 28 (1969) 1104.
385. Trentin J.J. (editor): Cross-reacting antigens and neoantigens. Baltimore 1967.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
386. Tyler A., C.B. Metz: Natural heteroagglutinins in the serum of the spiny lobster, *Panulirus interruptus*. I. Taxonomic range of activity, electrophoretic and immunizing properties. J.exp.zool. 100 (1945) 387.
387. Tyler A.: Natural heteroagglutinins in the body-fluids and seminal fluids of various invertebrates. Biol.bull. 90 (1946) 213.

388. Uhlenbruck G., Z. Kim: Reversible inactivation of *Helix (pomatia)* agglutinin by 2-mercapto-ethanol. *Nature* 213 (1967) 76.
389. Uhlenbruck G., G.V.F. Seaman, R.R.A. Coombs: Factors influencing the agglutinability of red cells. III. Physico-chemical studies in ox red cells of different classes of agglutinability. *Vox sang.* 12 (1967) 420.
390. Uhlenbruck G., G.I. Pardoe, G.W.G. Bird: On the specificity of lectins with a broad agglutination spectrum. II. Studies on the nature of the T-antigen and the specific receptors for the lectin of *Arachis hypogoea* (ground-nut). *Z.Immunitätsforsch.* 138 (1969) 423.
391. Uhlenbruck G., G. Steinhausen: Further evidence for the multispecificity of snail agglutinins: investigations on the *Pomacea urceus* protectin. *Blut* 25 (1972) 335.
392. Uhlenhuth: Weitere Mittheilungen über die praktische Anwendung meiner forensischen Methode zum Nachweis von Menschen- und Thierblut. *Dtsch.med.Wschr.* 1901, S. 499. Weitere Literaturangaben.
Vgl. auch: Uhlenhuth: Ein neuer biologischer Beweis für die Blutsverwandtschaft zwischen Menschen- und Affengeschlecht. *Korrespondenzblatt dtsch.Ges.Anthropol.* 35 (1904) 114.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
393. Uhr J.W., M.S. Finkelstein: Antibody formation. IV. Formation of rapidly and slowly sedimenting antibodies and immunological memory to bacteriophage ϕ X 174. *J.exp.med.* 117 (1963) 457.
394. Urbain-Vansanten G.: Concomitant synthesis, in separate cells, of non-reactive immunoglobulins and specific antibodies after immunization with tobacco mosaic virus. *Immunol.* 19 (1970) 783.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
395. Vaughan R.B.: Interactions of macrophages and erythrocytes: some further experiments. *Immunology* 8 (1965) 245.
396. Vitetta E.S., J.W. Uhr: Release of cell surface immunoglobulin by mouse splenic lymphocytes. *J.immunol.* 108 (1972) 577.
397. de Vos-Cloetens C., V. Minsart-Baleriaux, G. Urbain-Vansanten: Possible relationships between antibodies and non-specific immunoglobulins simultaneously induced after antigenic stimulation. *Immunology* 20 (1971) 955.

398. Vriesendorp H.M.: Manual of techniques used in the first international workshop on canine immunogenetics. 1972.
399. Vyvial T.M., A. R. Remmers jr., H.E. Sarles, J.C. Fish, J.D. Lindley, G.A. Beathard, S.E. Ritzmann: Specificity of cytotoxic antibodies. Assay for anti-I, anti-P+P₁, and heterophile antibody activity. Transplant. 10 (1970) 559.
400. Wagner M.: Serologic aspects of germfree life. Ann.N.Y. acad. sci. 78 (1959) 261.
401. Wakefield J.D., J.R. Batchelor: The effect of natural antibody in guinea-pig serum on mouse lymphoma cells in vitro and in vivo. Immunology 11 (1966) 441.
402. Waldmann T.A., W. Strober: Metabolism of immunoglobulins. Progr.allergy 13 (1969) 1.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
403. Walsh P., P.H. Maurer, M. Egan: Detection of immune response against synthetic polymers of amino acids employing the plaque-forming cell system. II. Cross-reactions of normal sheep erythrocytes with antibody against glutamic acid, lysine, alanine and tyrosine terpolymers. J.immunol. 100 (1968) 266.
404. Watanabe S., M. Kitagawa: Naturally occurring rabbit antibodies against the tryptic 3,5 S and 5 S fragments of rabbit IgG-II. Immunochemistry 7 (1970) 363.
405. Watson R.G., G.R. Mims: Antiglobulins in normal serum. III. Demonstration of antiglobulins in the normal sera of dogs, guinea pigs, sheep, swine, squirrel monkeys and turkeys. J.immunol. 94 (1965) 184.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
406. Weil A.J., E. Sherman: Antigenic relationships of pneumococci to erythrocytes and organs of men and animals. J.immunol. 36 (1939) 139.
407. Weil A.J., J. Felsen: Antibodies to Shigellae in normal human sera. J.immunol. 74 (1955) 488.
408. Weinbach R.: Zur Identifizierung eines den Nasen-Rachen-Keimen gemeinsamen Antigens mittels der indirekten Haemagglutination. Schweiz.Z.Path.Bakt. 20 (1957) 488.
409. Weir D.M., R.N. Pinckard, C.J. Elson, D.E. Suckling: Naturally occurring anti-tissue antibodies in rat sera. Clin.exp.immunol. 1 (1966) 483
Vgl. auch Sekundärliteratur.

410. Went S.: Über die agglutinierenden und phagocytosefördernden Stoffe von Normalseris. Zbl.Bakt. 78, I.Abt. Refer. (1924/25) 10.
411. van der Werf A.J.M.: Are lymphocytotoxic iso-antibodies induced by the early human trophoblast? Lancet I (1971) 595.
412. Wiener A.S.: Origin of naturally occurring hemagglutinins and hemolysins: a review. J.immunol. 66 (1951) 287.
Vgl. auch umfangreiches Literaturverzeichnis.
413. Wiener A.S., J. Moor-Jankowsky: Blood groups in anthropoid apes and baboons. Science 142 (1963) 67.
414. Wiener A.S., J. Moor-Jankowsky, E.B. Gordon, O.M. Daumy, J.F. Davis: Blood groups of gibbons. Further observations. Int.arch.allergy 30 (1966) 466.
415. Wiener A.S., J. Moor-Jankowsky, E.B. Gordon: Blood groups of gorillas. Kriminalistik u. forens. Wissenschaften 1971, Heft 6, Seite 31.
416. Wiener A.S., J. Moor-Jankowsky, W.W. Cocha: Principles of blood grouping in apes and monkeys: human, simian, and cross-immune types. Transplant.proc. 4 (1972) 101.
417. Wiener A.S., E.B. Gordon, J. Moor-Jankowsky, W.W. Cocha: Homologues of the human M-N blood types in gorillas and other non-human primates. Haematologica 6 (1972) 419.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
418. Wigzell H.: Antibody synthesis on the cellular level: some studies on natural anti-sheep red cell antibodies in the mouse. J.immunol. 97 (1966) 608.
419. Wilson G.S., A.A. Miles: The natural antibodies: their nature, origin and behaviour. Topley and Wilsons principles of bacteriology and immunity. 4.ed.London 1955. Vol. II, Chap. 49.
420. Wilson I.D., R.D. Soltis, R.C. Williams jr.: Naturally occurring human antibodies to pepsin-digested IgA. Blood 36 (1970) 390.
421. Witebsky E.: Über die Antigenfunktion der alkohollöslichen Bestandteile menschlicher Blutkörperchen verschiedener Gruppen. II. Mitteilung: Eine neue heterogene-tische Rezeptorengemeinschaft. III. Mitteilung: Z.Immunitätsforsch. 49 (1926/27) 1, 517.

- 422. Wostmann B.S., G.B. Olson, J.R. Pleasants: Serum proteins of germ-free rats fed water-soluble diets. *Nature* 206 (1965) 1056.
- 423. Wünsche O.: Über gruppenspezifische Substanzen im Blut der Mäuse. *Z.Immunitätsforsch.* 81 (1933/34) 293.
- 424. Zabriskie J.B.: Mimetic relationships between group A streptococci and mammalian tissues. *Adv.immunol.* 7 (1967) 147.
- 425. Zweibaum A., V. Stendler: Présence chez le chien d'un système d'iso-anticorps naturels spécifiques d'antigènes de groupe des sécrétions digestive. *Ann. instit.Pasteur* 117 (1969) 839.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
- 426. Zweibaum A.: Heat-labile natural anti-digestive antibodies in animals. *Experientia* 26 (1970) 1005.
- 427. Zweibaum A., E. Bouhon: Iso- et hétéro-systèmes naturels de groupe digestif chez l'homme. *Ann.instit.Pasteur* 118 (1970) 547.
Vgl. auch Sekundärliteratur.
- 428. Zweibaum A., E. Bouhon: L'iso-système de groupe digestif du lapin. *C.r.acad.sci. Paris* 271 (1970) 2444.

DANK

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Walter Brendel bin ich für die Überlassung des Themas, die freundliche Betreuung und die Zurverfügungstellung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut zu großem Dank verpflichtet.

Ganz besonders möchte ich Herrn Dr. med. habil. Dr. med. vet. Claus Hammer für die vielen Anregungen und für seine Unterstützung und freundliche Hilfe danken.

Für ihre Mitarbeit bei den zahlreichen Versuchen bedanke ich mich bei Frl. Brons, Frl. Höbl und Frau Robitzkat recht herzlich.

Den Tierärzten des Tierparks Hellabrunn, München, Dr. Bonengel und Dr. Wiesner danke ich für ihr Entgegenkommen bei der Gewinnung vieler Tierseren.

LEBENS LAUF

Franz A. Scheder, geboren am 27. August 1948 in Nürnberg als zweites Kind des Zahnarztes Dr. Paul Scheder und seiner Ehefrau Cäcilie, geborene Berrenberg.

Volksschule Nürnberg Grimmstraße 1954 bis 1958.

Oberschule: Richard-Willstätter-Gymnasium, Nürnberg, 1958 bis 1967.

Hochschulstudium: Studium der Zahnmedizin WS 1967/68 bis WS 1972/73 an der Ludwig-Maximilian-Universität München. Doktorand am Institut für Chirurgische Forschung, München, von 1971 bis 1973. Staatsexamen Sommer 1973.

Berufliche Tätigkeit: Januar 1974 bis März 1975 als Zahnarzt bei der Bundeswehr (Leipheim/Donau), seit April 1975 als Assistent in der Praxis Dr. Scheder, Nürnberg.

